(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0104651
(43) 공개일자 2023년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07K 16/28* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
*A61P 35/00* (2006.01) *C07K 14/705* (2006.01)
*C07K 16/40* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07K 16/2803* (2013.01)
*A61P 35/00* (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7018344
(22) 출원일자(국제) 2021년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/060213
(87) 국제공개번호 WO 2022/097060
국제공개일자 2022년05월12일
(30) 우선권주장
63/110,490 2020년11월06일 미국(US)
*(뒷면에 계속)*

(71) 출원인
**노파르티스 아게**
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
**세브, 레지스**
스위스 4002 바젤 포스트파호 노바티스 파마 아게 내
**첼루르, 다타난다**
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**양영준, 이상영**

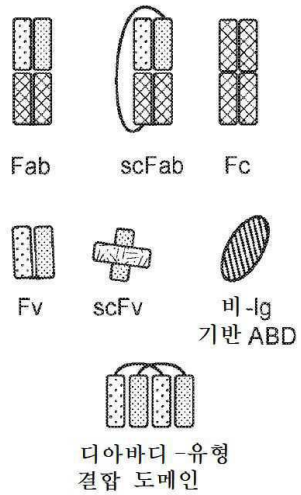
전체 청구항 수 : 총 168 항

(54) 발명의 명칭 **CD19 결합 분자 및 이의 용도**

## (57) 요 약

본 발명은 단일특이성, 이중특이성 및 삼중특이성 결합 분자를 포함한, CD19에 특이적으로 결합하는 CD19 결합 분자, CD19 결합 분자를 포함하는 접합체, 및 CD19 결합 분자 및 접합체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 추가로 CD19의 발현과 연관된 질환 및 장애를 치료하기 위하여 C19 결합 분자를 이용하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 추가로 CD19 결합 분자를 발현하도록 조작된 재조합 숙주 세포 및 CD19 결합 분자가 발현되는 조건 하에 숙주 세포를 배양하여 CD19 결합 분자를 생성하는 방법을 제공한다.

*대 표 도* - 도1a



(52) CPC특허분류
***C07K 14/70528*** (2013.01)
***C07K 16/2806*** (2013.01)
***C07K 16/2809*** (2013.01)
***C07K 16/40*** (2013.01)
*A61K 2039/505* (2013.01)
*C07K 2317/524* (2013.01)
*C07K 2317/526* (2013.01)
*C07K 2317/569* (2013.01)
*C07K 2319/00* (2013.01)

(72) 발명자
**그란다, 브라이언 월터**
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
**홍, 코니**
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
**장, 선영**
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 #8 하바드 스트리트 263
**루, 하이후이**
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
**라요, 에이미**
미국 02139 매사추세츠 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인크. 내
**슈케그로, 다르코**
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노바티스 파마 아게 내

(30) 우선권주장
63/110,501 2020년11월06일 미국(US)
63/114,371 2020년11월16일 미국(US)
63/147,501 2021년02월09일 미국(US)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

(a) 서열번호 1, 서열번호 2 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 14, 서열번호 15 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및

(b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 상기 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

### 청구항 2

인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

(a) 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및

(b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 상기 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

### 청구항 3

인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

(a) 서열번호 7, 서열번호 8 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 20, 서열번호 21 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및

(b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 상기 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

### 청구항 4

인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

(a) 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 23, 서열번호 24 및 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및

(b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 상기 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 7**

(a) 인간 CD19에 특이적으로 결합하고 서열번호 27, 서열번호 28 및 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 40, 서열번호 41 및 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및

(b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 상기 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 8**

인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

(a) 서열번호 30, 서열번호 31 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및

(b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 상기 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

**청구항 9**

인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

(a) 서열번호 33, 서열번호 34 및 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 46, 서열번호 47 및 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및

(b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 상기 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및

S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

**청구항 10**

인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

(a) 서열번호 36, 서열번호 37 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 49, 서열번호 50 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및

(b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 상기 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

**청구항 11**

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 12**

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) CD19에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 1(ABM1); 및

(b) 상이한 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 2(ABM2)로서, 선택적으로 상기 표적 분자는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분인, ABM2

를 포함하는, 다중특이적 결합 분자(MBM)인, CD19 결합 분자.

**청구항 14**

제13항에 있어서, ABM2는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는, CD19 결합 분자.

**청구항 15**

제13항에 있어서, 이중특이적 결합 분자(BBM)인, CD19 결합 분자.

**청구항 16**

제15항에 있어서, ABM2는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는, CD19 결합 분자.

**청구항 17**

제15항 또는 제16항에 있어서, 2가인 CD19 결합 분자.

**청구항 18**

제15항 또는 제16항에 있어서, 3가인 CD19 결합 분자.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 섹션 7.5.2에서 T1로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 20**

제18항에 있어서, 섹션 7.5.2에서 T2로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 21**

제18항에 있어서, 섹션 7.5.2에서 T3으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 22**

제18항에 있어서, 섹션 7.5.2에서 T4로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 23**

제18항에 있어서, 섹션 7.5.2에서 T5로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 24**

제18항에 있어서, 섹션 7.5.2에서 T6으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 25**

제15항 또는 제16항에 있어서, 4가인 CD19 결합 분자.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv1로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 27**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv2로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 28**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv3으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 29**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv4로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 30**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv5로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 31**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv6으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 32**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv7로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 33**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv8로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 34**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv9로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 35**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv10으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 36**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv11로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 37**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv12로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 38**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv13으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 39**

제25항에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv14로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 40**

제13항에 있어서, CD19 이외의 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 3(ABM3)을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)인, CD19 결합 분자.

**청구항 41**

제40항에 있어서, ABM2는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하고, ABM3은 (i) 인간 CD2 또는 (ii) 종양 관련 항원(TAA)에 특이적으로 결합하는, CD19 결합 분자.

**청구항 42**

제40항 또는 제41항에 있어서, 3가인 CD19 결합 분자.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 섹션 7.6.1에서 T1로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 44**

제42항에 있어서, 섹션 7.6.1에서 T2로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 45**

제42항에 있어서, 섹션 7.6.1에서 T3으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 46**

제42항에 있어서, 섹션 7.6.1에서 T4로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 47**

제42항에 있어서, 섹션 7.6.1에서 T5로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 48**

제42항에 있어서, 섹션 7.6.1에서 T6으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 49**

제40항 또는 제41항에 있어서, 4가인 CD19 결합 분자.

**청구항 50**

제40항 또는 제41항에 있어서, 5가인 CD19 결합 분자.

**청구항 51**

제40항 또는 제41항에 있어서, 6가인 CD19 결합 분자.

**청구항 52**

제13항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, ABM1은 ABM2가 이의 표적 분자에 결합되는 것과 동시에 CD19에 결합할 수 있는, CD19 결합 분자.

**청구항 53**

제52항에 있어서, ABM1은 ABM3(존재하는 경우)이 이의 표적 분자에 결합되는 것과 동시에 CD19에 결합할 수 있는, CD19 결합 분자.

**청구항 54**

제13항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, ABM1은 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인인, CD19 결합 분자.

**청구항 55**

제54항에 있어서, ABM1은 scFv인, CD19 결합 분자.

**청구항 56**

제54항에 있어서, ABM1은 Fab인, CD19 결합 분자.

**청구항 57**

제54항에 있어서, Fab는 Fab 이종이합체인, CD19 결합 분자.

**청구항 58**

제54항에 있어서, ABM1은 항-CD19 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, CD19 결합 분자.

**청구항 59**

제13항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, ABM2는 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인인, CD19 결합 분자.

**청구항 60**

제59항에 있어서, ABM2는 scFv인, CD19 결합 분자.

**청구항 61**

제59항에 있어서, ABM2는 Fab인, CD19 결합 분자.

**청구항 62**

제13항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR 복합체의 성분은 CD3인, CD19 결합 분자.

**청구항 63**

제62항에 있어서, ABM2는 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, CD19 결합 분자.

**청구항 64**

제63항에 있어서, ABM2는 CD3-1 내지 CD3-130 중 임의의 것의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 65**

제13항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR 복합체의 성분은 TCR-α, TCR-β 또는 TCR-α/β 이합체인, CD19 결합 분자.

**청구항 66**

제65항에 있어서, ABM2는 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, CD19 결합 분자.

**청구항 67**

제65항에 있어서, ABM2는 Fab인, CD19 결합 분자.

**청구항 68**

제40항 내지 제51항 및 제40항 내지 제51항에 종속되는 범위의 제52항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, ABM3은 인간 CD2에 특이적으로 결합하는, CD19 결합 분자.

**청구항 69**

제68항에 있어서, ABM3은 CD58 모이어티인, CD19 결합 분자.

**청구항 70**

제69항에 있어서, 상기 CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-1의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 71**

제69항에 있어서, 상기 CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-2의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 72**

제69항에 있어서, 상기 CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-3의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 73**

제69항에 있어서, 상기 CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-4의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 74**

제69항에 있어서, 상기 CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-5의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 75**

제69항에 있어서, 상기 CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 76**

제69항에 있어서, 상기 CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-7의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 77**

제69항에 있어서, 상기 CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-8의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 78**

제69항에 있어서, 상기 CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-9의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 79**

제69항에 있어서, 상기 CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-10의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 80**

제69항에 있어서, 상기 CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-11의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 81**

제69항에 있어서, 상기 CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-12의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 82**

제68항에 있어서, ABM3은 항-CD2 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, CD19 결합 분자.

**청구항 83**

제40항 내지 제51항 및 제40항 내지 제51항에 종속되는 범위의 제52항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, ABM3은 인간 TAA에 특이적으로 결합하는, CD19 결합 분자.

**청구항 84**

제83항에 있어서, 상기 TAA는 B 세포 유래의 형질 세포인 암성 B 세포에서 발현되는 TAA인, CD19 결합 분자.

**청구항 85**

제83항 또는 제84항에 있어서, 상기 TAA는 형질 세포가 아닌 암성 B 세포에서 발현되는 TAA인, CD19 결합 분자.

**청구항 86**

제83항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TAA는 BCMA, CD20, CD22, CD123, CD33, CLL1, CD138, CS1, CD38, CD133, FLT3, CD52, TNFRSF13C, TNFRSF13B, CXCR4, PD-L1, LY9, CD200, FCGR2B, CD21, CD23, CD24, CD40L, CD72, CD79a, 및 CD79b로부터 선택되는, CD19 결합 분자.

**청구항 87**

제86항에 있어서, ABM3은 표 16 또는 표 17에 제시된 결합 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 88**

제87항에 있어서, 표 17A에 제시된 BCMA-1 내지 BCMA-40 중 어느 하나의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 89**

제87항에 있어서, 표 17B 및 표 17E에 제시된 BCMA-1 내지 BCMA-40 중 어느 하나의 (Kabat에 의해 정의된) 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열을 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 90**

제87항에 있어서, 표 17C 및 표 17F에 제시된 BCMA-1 내지 BCMA-40 중 어느 하나의 (Chothia에 의해 정의된) 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열을 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 91**

제87항에 있어서, 표 17D 및 표 17G에 제시된 BCMA-1 내지 BCMA-40 중 어느 하나의 (Kabat 및 Chothia 서열의 조합에 의해 정의된) 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열을 갖는, CD19 결합 분자.

**청구항 92**

CD19 결합 분자로서,

(a) CD19에 특이적으로 결합하고 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 항원 결합 모듈 1(ABM1);

(b) 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 2(ABM2);

(c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 3(ABM3); 및

(d) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 상기 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 갖되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)인 CD19 결합 분자.

**청구항 93**

제92항에 있어서, 3가인 CD19 결합 분자.

**청구항 94**

제92항 또는 제93항에 있어서, ABM1은 Fab인, CD19 결합 분자.

**청구항 95**

제92항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fab는 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 96**

제92항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR 복합체의 성분은 CD3인, CD19 결합 분자.

**청구항 97**

제96항에 있어서, ABM2는 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, CD19 결합 분자.

**청구항 98**

제97항에 있어서, ABM2는 CD3-21의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 99**

제97항 또는 제98항에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-21의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 100**

제97항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 도메인은 scFv의 형태인, CD19 결합 분자.

**청구항 101**

제100항에 있어서, ABM2는 표 12A에서 CD3-21로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 102**

제92항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, ABM3은 CD58 모이어티인, CD19 결합 분자.

**청구항 103**

제92항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, ABM3은 표 15에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 104**

CD19 결합 분자로서,

(a) CD19에 특이적으로 결합하고, (i) 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1,

CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 또는 (ii) 서열번호 30, 서열번호 31, 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44, 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 Fab인 항원 결합 모듈 1(ABM1);

(b) CD3에 특이적으로 결합하고 표 12A에서 CD3-21로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 2(ABM2);

(c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하고 표 15에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 3(ABM3); 및

(d) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 상기 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)인 CD19 결합 분자.

**청구항 105**

CD19 결합 분자로서,

(a) CD19에 특이적으로 결합하고, (i) 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 또는 (ii) 서열번호 30, 서열번호 31, 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44, 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 Fab인 항원 결합 모듈 1(ABM1);

(b) CD3에 특이적으로 결합하고 표 12A에서 CD3-129로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 2(ABM2);

(c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하고 표 15에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 3(ABM3); 및

(d) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 상기 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

을 포함하는 삼중특이적 결합 분자(TBM)인 CD19 결합 분자.

**청구항 106**

제104항 또는 제105항에 있어서, ABM1은 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 107**

제104항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, ABM1은 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 108**

제92항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 도 2i에 도시되고 섹션 7.6.1에서 T2로 지칭되는 입체형태를 갖

는, CD19 결합 분자.

**청구항 109**

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및 상기 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

**청구항 110**

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및 상기 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

**청구항 111**

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및 상기 제2 변이체 Fc 영역은 D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

**청구항 112**

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및 상기 제2 변이체 Fc 영역은 G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

**청구항 113**

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및 상기 제2 변이체 Fc 영역은 G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

**청구항 114**

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및 상기 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

**청구항 115**

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및 상기 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

**청구항 116**

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 상기 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1, FCV-2, FCV-3, FCV-4, FCV-5, FCV-6 또는 FCV-7과 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 117**

제116항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 상기 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 118**

제116항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 상기 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 119**

제116항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 상기 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 120**

제116항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 상기 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 121**

제116항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 상기 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 122**

제116항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 상기 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 123**

제116항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 124**

제1항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및 상기 제2 변이체 Fc 영역은 상기 Fc 이종이합체를 함께 형성하는, CD19 결합 분자.

**청구항 125**

제124항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및 상기 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 T366W : T366S/L368A/Y407V를 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 126**

제124항 또는 제125항에 있어서, 상기 제1 변이체 Fc 영역 및 상기 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 S354C : Y349C를 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 127**

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1120의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1122의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

를 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 128**

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1127의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1129의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

를 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 129**

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1134의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1135의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

를 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 130**

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1136의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1137의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

를 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 131**

CD19 결합 분자로서,

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1138의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1139의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

를 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 132**

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1140의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1141의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

를 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 133**

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1142의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1143의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

를 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 134**

(a) 아미노산 서열이 서열번호 1131의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

(b) 아미노산 서열이 서열번호 1132의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

(c) 아미노산 서열이 서열번호 1133의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

를 포함하는, CD19 결합 분자.

**청구항 135**

(a) 제1항 내지 제134항 중 어느 한 항의 CD19 결합 분자 및 (b) 제제를 포함하는 접합체.

**청구항 136**

제135항에 있어서, 상기 제제는 치료제, 진단제, 마스킹 모이어티, 절단 가능한 모이어티, 안정화제, 또는 이의 임의의 조합인, 접합체.

**청구항 137**

(a) 제1항 내지 제134항 중 어느 한 항의 CD19 결합 분자 또는 제135항 또는 제136항 중 어느 한 항의 접합체 및 (b) 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 138**

제1항 내지 제134항 중 어느 한 항의 CD19 결합 분자를 암호화하는 핵산 또는 복수의 핵산.

**청구항 139**

제1항 내지 제134항 중 어느 한 항의 CD19 결합 분자를 발현하도록 조작된 세포.

**청구항 140**

CD19 결합 분자를 생산하는 방법으로서,

(a) 상기 CD19 결합 분자가 발현되는 조건 하에서 제139항의 세포를 배양하는 단계; 및

(b) 상기 세포 배양물로부터 CD19 결합 분자를 회수하는 단계

를 포함하는, 방법.

**청구항 141**

제1항 내지 제134항 중 어느 한 항의 CD19 결합 분자 및 적어도 하나의 추가 치료제를 포함하는 조합물.

**청구항 142**

제141항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 치료제는 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함하는, 조합물.

**청구항 143**

제142항에 있어서, 상기 면역조절 이미드 약물(IMiD)은 레날리도마이드, 탈리도마이드, 포말리도마이드 또는 이베르도마이드인, 조합물.

**청구항 144**

제143항에 있어서, 상기 면역조절 이미드 약물(IMiD)은 레날리도마이드인, 조합물.

**청구항 145**

약제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제134항 중 어느 한 항의 CD19 결합 분자, 제137항의 조성물 또는 제141항 내지 제144항 중 어느 한 항의 조합물.

**청구항 146**

CD19 연관 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제134항 중 어느 한 항의 CD19 결합 분자, 제137항의 조성물 또는 제141항 내지 제144항 중 어느 한 항의 조합물.

**청구항 147**

CD19 연관 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제134항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 제137항의 조성물 또는 제141항 내지 제144항 중 어느 한 항의 조합물의 용도.

**청구항 148**

CD19 연관 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제134항 중 어느 한 항의 CD19 결합 분자, 제137항의 조성물 또는 제141항 내지 제144항 중 어느 한 항의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 149**

제146항, 제147항 및 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD19 연관 질환 또는 장애는 암인, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물, 또는 용도, 또는 방법.

**청구항 150**

제146항, 제147항 및 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 형질 세포 신생물인, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물, 또는 용도, 또는 방법.

**청구항 151**

제146항, 제147항 및 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 세포 표면 CD19를 발현하는 B 세포 악성종양인, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물, 또는 용도, 또는 방법.

**청구항 152**

제146항, 제147항 및 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD19 연관 질환 또는 장애는 비호지킨 림프종인, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물, 또는 용도, 또는 방법.

**청구항 153**

제146항, 제147항 및 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD19 연관 질환 또는 장애는 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL)이고, 선택적으로 상기 DLBCL은 재발성 또는 난치성 DLBCL인, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물, 또는 용도, 또는 방법.

**청구항 154**

제146항, 제147항 및 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD19 연관 질환 또는 장애는 버킷 림프종인, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물, 또는 용도, 또는 방법.

**청구항 155**

제152항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 적어도 1회의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, CD19 결합 분자 조합물 또는 조성물.

**청구항 156**

제155항에 있어서, 상기 대상체는 최대 5회의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물.

**청구항 157**

제155항 또는 제156항에 있어서, 상기 대상체는 1회의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물.

**청구항 158**

제155항 또는 제156항에 있어서, 상기 대상체는 2회의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물.

**청구항 159**

제155항 또는 제156항에 있어서, 상기 대상체는 3회의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, 사용하기 위한 CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물.

**청구항 160**

제155항 또는 제156항에 있어서, 상기 대상체는 4회의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물.

**청구항 161**

제155항 또는 제156항에 있어서, 상기 대상체는 5회의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물.

**청구항 162**

제155항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 1회의 선행 차수의 표준 요법은 항-CD20 요법을 포함하는, CD19 결합 분자 조합물 또는 조성물.

**청구항 163**

제162항에 있어서, 상기 항-CD20 요법은 리툭시맙인, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물.

**청구항 164**

제155항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 다른 승인된 요법에 내약성이 없거나 부적격인, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물.

**청구항 165**

제164항에 있어서, 상기 1종 이상의 다른 승인된 요법은 자가 줄기 세포 이식(ASCT)을 포함하는, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물.

**청구항 166**

제155항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 CAR 조성물에 비반응자인, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물.

**청구항 167**

제166항에 있어서, 상기 CAR 조성물은 항-CD19 CAR 조성물인, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물.

**청구항 168**

제166항 또는 제167항에 있어서, 상기 CAR 조성물은 CTL019, 티사젠렉류셀(tisagenlecleucel), 악시카브타젠 실로류셀(axicabtagene ciloleucel), 브렉수캅타젠 오토류셀(brexucabtagene autoleucel) 또는 리소캅타젠 마라류셀(lisocabtagene maraleucel)을 포함하는, CD19 결합 분자, 조합물 또는 조성물.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] **1. 관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 미국 가출원 번호 63/110,501(출원일: 2020년 11월 6일), 63/114,371(출원일: 2020년 11월 16일), 63/147,501(출원일: 2021년 2월 9일) 및 63/110,490(출원일: 2020년 11월 6일)의 우선권 이익을 청구하며, 이들 각각의 내용은 이들의 전문이 참조에 의해서 본 명세서에 포함된다.

[0003] **2. 서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출되었고 그 전체가 본 명세서에 참조로 포함되는 서열 목록을 포함한다. 2021년 11월 3일자로 작성된 상기 ASCII 사본은 NOV-014WO_SL.txt로 명명되며 용량이 768,034 바이트이다.

[0005] **3. 기술분야**

[0006] 본 개시는 일반적으로 단일특이성, 이중특이성 및 삼중특이성 결합 분자를 포함하는 CD19에 특이적으로 결합하는 CD19 결합 분자, 및 CD19의 발현과 관련된 질환 및 장애를 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0007] **4. 배경 기술**

[0008] B 세포는 분화 및 증식 중에 광범위한 세포 표면 분자를 발현한다. CD19는 B 세포 발달 전(pre-B cell

development)의 초기 단계부터 말기 분화까지 발현되는 범(pan)-B 세포막 당단백질로, B 림프구 발달 및 기능을 조절한다. CD19의 발현은 대부분의 림프계 암, 대다수의 비호지킨 림프종(NHL) 및 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)을 포함한 백혈병에서 확인되었다.

[0009] CD19-CD3 이중특이성 T 세포 관여항체(engager)인 블리나투모맙 ALL 치료용으로 승인되었다. 그러나 블리나투모맙을 이용한 치료는 지속적인 반응이 부족하고, 높은 재발률을 특징으로 한다. Von Stackelberg *et al.*, 2016, Journal of Clinical Oncology 34(36):4381-4389. 또한, 블리나투모맙은 반감기가 짧아 약물이 충분한 효능과 관리 가능한 독성을 발휘하기 위해서는 지속적인 노출을 필요로 한다(Porter *et al.*, 2013, Clin Pharmacol. 5(Suppl 1): 5-11).

[0010] 암 치료법의 주요 개선에도 불구하고, 비호지킨 림프종의 B 세포 하위유형 및 만성 림프구성 백혈병과 같은 B 세포 악성 종양은 암 관련 사망의 주요 원인이다. 따라서, B 세포 악성 종양의 치료를 위한 추가 치료제가 여전히 필요하다.

## *발명의 내용*

[0011] **5. 개요**

[0012] 본 발명은 인간 CD19에 특이적으로 결합하는 CD19 결합 분자, 예를 들어, 항체, 이의 항원 결합 단편, 및 인간 CD19에 특이적으로 결합하는 다중특이성 분자를 제공한다. 본 개시내용의 CD19 결합 분자는 전형적으로 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K, 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 갖는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0013] 일 양태에서, 본 발명은 CD19 항원 결합 도메인 또는 항원 결합 모듈("ABM")을 포함하는 단일특이성 CD19 결합 분자(예를 들어, 항체 및 이의 항원 결합 단편)를 제공한다. 단일특이성일 수 있는 예시적인 CD19 결합 분자는 하기 섹션 7.2 및 구체적인 실시형태 1 내지 15에 기재되어 있다.

[0014] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 CD19 ABM을 포함하는 다중특이성 결합 분자("MBM")를 제공한다.

[0015] 특정 실시형태에서, MBM은 이중특이성 결합 분자("BBM")이다. 본 발명의 BBM은 인간 CD19에 특이적으로 결합하는 제1 ABM("ABM1" 또는 "CD19 ABM") 및 제2 항원에 특이적으로 결합하는 제2 ABM("ABM2"), 예를 들어, 인간 CD3 또는 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 다른 성분(때때로 본 명세서에서 "TCR ABM"으로 지칭됨)을 포함한다. 용어 ABM1, ABM2, CD19 ABM 및 TCR ABM은 단지 편리함을 위해 사용되며, BBM의 임의의 특정 입체형태를 전달하는 것으로 의도되지 않는다. 일부 실시형태에서, TCR ABM은 CD3에 결합한다(본 명세서에서 "CD3 ABM" 등을 지칭함). 따라서, ABM2 및 TCR ABM에 관한 개시내용은 또한 CD3 ABM에 적용 가능하다. 이러한 다중특이성 분자는 CD3+ 효과기 T 세포를 CD19+ 부위로 지시하여, CD3+ 효과기 T 세포가 CD19+ 세포 및 종양을 공격하고 용해시키도록 사용될 수 있다. 예시적인 MBM의 특징은 하기 섹션 7.5 내지 7.6 및 구체적인 실시형태 16 내지 783에 기재되어 있다.

[0016] 본 발명은 또한 CD19, CD3, 또는 T 세포 상의 TCR 복합체의 다른 성분을, CD2 또는 인간 종양 관련 항원("TAA") 중 하나, 예를 들어, CD19 이외의 B 세포 항원과 맞물리게 하는 삼중특이성 결합 분자("TBM")를 제공함으로써 재지시된 표적화된 T 세포 용해(redirected targeted T-cell lysis, RTCC)의 원리를 확장한다. 본 발명의 TBM은 (i) CD19(ABM1), (ii) TCR 복합체의 성분(ABM2), 및 (iii) CD2 또는 TAA(ABM3)와 결합할 수 있는 적어도 3개의 항원 결합 모듈("ABM")을 포함한다. (1) 인간 CD19, (2) CD3 또는 TCR 복합체의 다른 성분, 및 (3) CD2에 결합하는 TBM은 편의상 본 명세서에서 "유형 1 TBM"으로 지칭된다. (1) 인간 CD19, (2) CD3 또는 TCR 복합체의 다른 성분, 및 (3) TAA에 결합하는 TBM은 편의상 본 명세서에서 "유형 2 TBM"으로 지칭된다.

[0017] 이론에 얽매이지 않고, 본 발명자들은 유형 1 TBM에서 CD2-와 TCR 복합체-맞물림을 조합하는 것이 (예를 들어, TCR을 클러스터링함으로써) 종양 세포의 T-세포 매개 용해를 촉진시키는 1차 신호전달 경로와 T-세포 증식을 유도하고 잠재적으로 무반응을 극복하는 제2 공자극 경로를 둘 다 자극할 수 있는 것으로 여긴다. 또한, 이론에 얽매이지 않고, CD19 및 TCR 복합체의 성분 이외에 TAA를 유형 2 TBM과 맞물리게 하는 것은 CD19 및 TCR 복합체 성분만을 표적으로 하는 이중특이성 관여항체를 이용하는 것보다 더 많은 수의 암성 B 세포를 표적화함으로써, 암, 예를 들어, B 세포 악성종양의 RTCC 요법의 임상 결과를 개선할 것이라고 여겨진다.

[0018] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 (1) 인간 CD19, (2) CD3 또는 TCR 복합체의 다른 성분, 및 (3) CD2에 결합하는

유형 1 TBM을 제공한다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 (1) 인간 CD19, (2) CD3 또는 TCR 복합체의 다른 성분, 및 (3) TAA에 결합하는 유형 2 TBM을 제공한다.

[0020] 달리 명시적으로 표현되지 않거나 문맥상 달리 지시되지 않는 한, 본 발명의 TBM에 대한 언급은 유형 1 및 유형 2 TBM 모두에 적용된다.

[0021] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 추가적인 항원 결합 모듈 각각이 이의 각각의 표적에 결합되는 것과 동시에 본 발명의 MBM의 각각의 항원 결합 모듈은 이의 각각의 표적에 결합할 수 있다. ABM1은 면역글로불린 기반이지만, ABM2 및 ABM3(존재하는 경우)은 면역글로불린 기반 또는 비 면역글로불린 기반일 수 있다. 따라서, MBM은 면역글로불린 기반 ABM 또는 면역글로불린 기반 및 비 면역글로불린 기반의 ABM의 조합을 포함할 수 있다. MBM에 사용될 수 있는 면역글로불린 기반의 ABM은 하기 섹션 7.3.1 및 구체적인 실시형태 17 내지 21, 24 내지 29에 기재되어 있다. MBM에 사용될 수 있는 비 면역글로불린 기반의 ABM은 하기 섹션 7.3.2 및 구체적인 실시형태 22 내지 23에 기재되어 있다. 인간 CD19에 결합하는 예시적인 ABM의 추가의 특징은 하기 섹션 7.2 및 구체적인 실시형태 17 내지 21에 기재되어 있다. TCR 복합체의 성분에 결합하는 예시적인 ABM의 추가의 특징은 하기 섹션 7.7 및 구체적인 실시형태 30 내지 223에 기재되어 있다. CD2에 결합하는 예시적인 ABM의 추가의 특징은 하기 섹션 7.8 및 구체적인 실시형태 325 내지 374에 기재되어 있다. TAA에 결합하는 예시적인 ABM의 추가의 특징은 하기 섹션 7.9 및 구체적인 실시형태 375 내지 493에 기재되어 있다.

[0022] MBM(또는 이의 일부)의 ABM은 서로에 대해, 예를 들어, 짧은 펩티드 링커에 의해 또는 Fc 도메인에 의해 연결될 수 있다. MBM을 형성하기 위해 ABM을 연결하기 위한 방법 및 성분은 하기 섹션 7.4 및 구체적인 실시형태 497 내지 770에 기재되어 있다.

[0023] BBM은 적어도 2개의 ABM을 가지며(예를 들어, BBM은 적어도 2가임), TBM은 적어도 3개의 ABM을 가지나(예를 들어, TBM은 적어도 3가임), 이들은 더 큰 원자가를 가질 수 있다. 예를 들어, BBM은 3개, 4개 또는 그 이상의 ABM을 가질 수 있다(즉, 3가, 4가이거나, 4가보다 큰 원자가를 가짐). 예시적인 2가, 3가 및 4가 BBM 입체형태는 도 1에 도시되어 있고, 하기 섹션 7.5 및 구체적인 실시형태 226 내지 286에 기재되어 있다.

[0024] TBM은 4개의 ABM(즉, 4가임), 5개의 ABM(즉, 5가임) 또는 6개의 ABM(즉, 6가임)을 가질 수 있으며, 단, TBM은 CD19에 결합할 수 있는 적어도 하나의 ABM, TCR 복합체의 성분에 결합할 수 있는 적어도 하나의 ABM, 및 CD2 또는 TAA 중 어느 하나에 결합할 수 있는 적어도 하나의 ABM을 가진다. 예시적인 3가, 4가, 5가 및 6가 TBM 입체형태는 도 2에 도시되어 있고, 하기 섹션 7.6 및 구체적인 실시형태 289 내지 323에 기재되어 있다.

[0025] 본 발명은 CD19 결합 분자를 암호화하는 핵산(단일 핵산 또는 복수의 핵산) 및 재조합 숙주 세포 및 핵산 및 본 발명의 CD19 결합 분자를 발현하도록 조작된 세포주를 추가로 제공한다. 예시적인 핵산, 숙주 세포 및 세포주는 하기 섹션 7.10 및 구체적인 실시형태 885 내지 892에 기재되어 있다.

[0026] 본 발명은 추가로 본 발명의 CD19 결합 분자를 포함하는 약물 접합체를 제공한다. ABM의 일부가 비 면역글로불린 도메인일 수 있지만, 이러한 접합체는 본 명세서에서 편리함을 위해 "항체-약물 접합체" 또는 "ADC"로서 지칭된다. ADC의 예는 하기 섹션 7.12 및 구체적인 실시형태 784 내지 822에 기재되어 있다. CD19 결합 분자를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다. 약제학적 조성물의 예는 하기 섹션 7.15 및 구체적인 실시형태 823에 기재되어 있다.

[0027] 예를 들어, CD19가 발현된 증식성 병태(예를 들어, 암)를 치료하기 위한, 자가면역 장애를 치료하기 위한 그리고 CD19의 발현과 연관된 다른 질환 및 병태를 치료하기 위한, 본 발명의 CD19 결합 분자, ADC 및 약제학적 조성물을 사용하는 방법이 본 명세서에 추가로 제공된다. 일부 실시형태에서, 암은 B 세포 악성종양(예를 들어, NHL 예컨대, DLBCL 또는 MCL)이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 CD19 결합 분자, ADC 및 약제학적 조성물은 NHL, 예를 들어, DLBCL 또는 MCL을 갖고, (i) 적어도 하나의 이전 차수(및 선택적으로 최대 5회의 이전 차수)의 표준 요법, 예를 들어, 항-CD20 요법, 예컨대, 리툭시맙에 실패한 적이 있고/있거나 (ii) 하나 이상의 다른 승인된 요법, 예를 들어, 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 내약성이 없거나 부적격이고/이거나 (iii) 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법에 대한 비반응자인 대상체에게 투여된다. NHL은 재발성 및/또는 난치성이다. 추가의 예시적인 방법은 하기 섹션 7.16 및 구체적인 실시형태 824 내지 881에 기재되어 있다.

[0028] 본 발명은 다른 제제 및 치료제와 조합하여 CD19 결합 분자, ADC 및 약제학적 조성물을 사용하는 방법을 추가로 제공한다. 예시적인 제제, 치료제 및 병용 요법의 방법은 하기 섹션 7.17 및 구체적인 실시형태 881에 기재되어

있다.

[0029] 본 명세서에는 인간 CD19에 특이적으로 결합하고, (a) 서열번호 1, 서열번호 2 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 14, 서열번호 15 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및 (b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 CD19 결합 분자가 제공되며, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환, 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하고, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다.

[0030] 본 명세서에는 인간 CD19에 특이적으로 결합하고 (a) 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및 (b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 CD19 결합 분자가 제공되며, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환, 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하고, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다.

[0031] 본 명세서에는 인간 CD19에 특이적으로 결합하고 (a) 서열번호 7, 서열번호 8 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 20, 서열번호 21 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및 (b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 CD19 결합 분자가 제공되며, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환, 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하고, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다.

[0032] 본 명세서에는 인간 CD19에 특이적으로 결합하고 (a) 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 23, 서열번호 24 및 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및 Fc 도메인을 형성하는 제1 인간 IgG1 변이체 Fc 영역 및 제2 인간 IgG1 변이체 Fc 영역을 포함하는 CD19 결합 분자가 제공되며, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환, 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하고, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다.

[0033] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함할 수 있다. CD19 결합 분자는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 또한 포함할 수 있다.

[0034] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 (a) CD19에 특이적으로 결합하는 항원-결합 분자 1(ABM1); 및 (b) 상이한 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항원-결합 분자 2(ABM2)를 포함하는 다중특이성 결합 분자(MBM)이다. 일부 실시형태에서, 표적 분자는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분이다.

[0035] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인인 ABM1을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, ABM1은 Fab이다. 다른 실시형태에서, ABM1은 항-CD19 항체 또는 이의 항원 결합 도메인이다.

[0036] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM2이다. 예를 들어, ABM2는 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인일 수 있다. 구체적인 예로서, ABM2는 scFv이다. 일부 실시형태에서, ABM2는 인간 T-세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합할 수 있다. 예를 들어, TCR 복합체의 성분은 CD3일 수 있다. 일부 실시형태에서, ABM2는 항-CD3 항체 또는 이의 항원-결합 도메인이다. CD19 결합 분자는 CD3에 결합해야 하고, ABM2는 CD3-1 내지 CD3-130 중 어느 하나의 CDR 서열을 포함할 수 있다. 보다 구체적으로, ABM2는 CD3-21의 CDR 서열을 포함할

수 있다.

[0037] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 결합 분자의 CD3 결합 부분의 CDR 서열은 표 12B에 제시된 바와 같은 Kabat 넘버링에 의해서 정해될 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 결합 분자의 CD3 결합 부분의 CDR 서열은 표 12C에 제시된 바와 같은 Chothia 넘버링에 의해서 또한 정해질 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 결합 분자의 CD3 결합 부분의 CDR 서열은 표 12D에 제시된 바와 같은 Kabat 넘버링과 Chothia 넘버링의 조합에 의해서 또한 정의될 수 있다.

[0038] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표 12A에 제시된 바와 같은 CD3-21의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는 ABM2를 가질 수 있다.

[0039] 보다 구체적으로, CD19 결합 분자는 CD19 이외의 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 3(ABM3)을 포함하는 삼중특이성 결합 분자(TBM)일 수 있다.

[0040] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 인간 T-세포 수요체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는 ABM2를 가질 수 있고, ABM3은 인간 CD2에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 3가이다. CD19 결합 분자는 도 2A 내지 도 2P에 도시된 입체형태 중 임의의 하나를 가질 수 있다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 도 2I에 도시된 입체형태를 갖는다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 부분 7.6.1에서 T2로 지칭되는 입체형태를 갖는다.

[0041] 구체적인 실시형태에서, CD19 결합 분자는 인간 CD2에 특이적으로 결합하는 ABM3을 갖는다. 일부 실시형태에서, ABM3은 비면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM이다. ABM3이 인간 CD2에 결합하는 경우, ABM3은 CD2 리간드의 수용체 결합 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, ABM3은 CD58 모이어티일 수 있다. 일부 실시형태에서, CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함한다.

[0042] CD19 결합 분자는 이의 Fc 영역 내에 변형을 가질 수 있다. 예를 들어, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환을 포함할 수 있고, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다. 또 다른 실시형태에서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환을 포함할 수 있고, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환을 포함할 수 있고, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다. 다른 실시형태에서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환을 포함할 수 있고, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다. 또 다른 실시형태에서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환을 포함할 수 있고, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다. 또 다른 실시형태에서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환을 포함할 수 있고, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다. 또 다른 실시형태에서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함할 수 있고, 상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다.

[0043] CD19 결합 분자의 Fc 영역은 제1 및 제2 변이체 Fc 영역을 가질 수 있고, 이것은 함께 Fc 이종이합체를 형성한다. 예를 들어, Fc 이종이합체는 노브-인-홀(knob-in-hole: "KIH") 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 T366W : T366S/L368A/Y407V를 포함할 수 있다.

[0044] 구체적인 예에서, CD19 결합 분자는, (a) CD19에 특이적으로 결합하고 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 항원 결합 모듈 1(ABM1); (b) 인간 T-세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는 항원-결합 모듈 2(ABM2); (c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 3(ABM3); 및 (d) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 삼중특이성 결합 분자(TBM)이고, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 갖는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 Fc 도메인을 포함하고, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다. 이러한 구체적인 예에서, CD19 결합 분자는 3가이다. 추가로, ABM1은 Fab이다. 이러한 구체적인 예에서, Fab는 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함한다. 추가로, CD19 결합 분자는 CD3인 TCR 복합체의 성분에 결합할 수 있다. 이러한 예에서, ABM2는 항-CD3 항

체 또는 이의 항원-결합 도메인이다. ABM2의 서열은 CD3-21의 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-21의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 도메인은 이러한 예에서 scFv의 형태이다. 추가로, ABM2는 표 12A에서 CD3-21로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함한다. 이러한 예에서 ABM3 아암과 관련하, ABM3은 CD58 모이어티이다. 보다 구체적으로, ABM3은 표 15에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함한다.

[0045] 또 다른 구체적인 예에서, CD19 결합 분자는 (a) CD19에 특이적으로 결합하고 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18, 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3을 포함하는 Fab인 항원 결합 모듈 1(ABM1); (b) CD3에 특이적으로 결합하고 표 12A에서 CD3-21로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 2(ABM2); (c) 인간 CD2에 특이적으로 결합하고 표 15에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 모듈 3(ABM3); 및 (d) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 삼중특이성 결합 분자(TBM)이고, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 갖는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 Fc 도메인을 포함하고, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다. 이러한 예에서, ABM1은 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함한다. 추가로, CD19 결합 분자는 도 2i에 도시되고 섹션 7.6.1에서 T2로 지칭되는 입체형태를 갖는다.

[0046] 전체에 기재된 CD19 결합 분자는 약제학적 조성물로 제조될 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 (a) 본 명세서 전체에 기재된 CD19 결합 분자 또는 접합체 중 임의의 하나 및 (b) 부형제를 포함한다. 추가로, 본 명세서에 전체에 기재된 CD19 결합 분자 또는 접합체는 병용 요법에 사용될 수 있다. 예를 들어, 전체에 기재된 CD19 결합 분자 및 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조합물이 기재되어 있다. 하나의 이상의 추가 치료제는 면역조절 이미드 약물(immunomodulatory imide drug: IMiD)을 포함할 수 있다. 예를 들어, IMiD는 레날리도마이드, 탈리도마이드, 포말리도마이드 또는 이베르도마이드일 수 있다. 구체적인 예에서, IMiD는 레날리도마이드이다.

[0047] 전체에 기재된 CD19 결합 분자(또는 조성물 또는 조합물)는 약제으로서 사용될 수 있다. 전체에 기재된 CD19 결합 분자(또는 조성물 또는 조합물)는 또한 이를 필요로 하는 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, CD19 결합 분자(또는 조성물 또는 조합물)는 대상체에게 유효량의 전체에 기재된 CD19 결합 분자를 투여하는 단계를 포함하는, CD19 연관 질환 또는 장애를 갖는 대상체의 치료 방법에 사용될 수 있다. 전체에 기재된 접합체는 또한 이를 필요로 하는 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 전체에 기재된 약제학적 조성물은 대상체에게 유효량의 전체에 기재된 약제학적 조성물(또는 조합물)을 투여하는 단계를 포함하는, CD19 연관 질환 또는 장애를 갖는 대상체의 치료 방법에 사용될 수 있다. CD19 연관 질환 또는 장애는 미만성 대형 B-세포 림프종(DLBCL)일 수 있다. 보다 구체적으로, DLBCL은 재발성 또는 난치성 DLBCL일 수 있다. CD19 연관 질환 또는 장애는 급성 림프구성 백혈병(ALL)일 수 있다. 보다 구체적으로, ALL은 재발성 또는 난치성 ALL일 수 있다.

[0048] 전체에 기재된 CD19 결합 분자는 핵산 또는 복수의 핵산에 의해서 암호화될 수 있다.

[0049] 세포는 전체에 기재된 CD19 결합 분자를 발현하도록 조작될 수 있다. 이들 세포는 CD19 결합 분자의 생산 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어, CD19 결합 분자(전체에 기재된 바와 같음)의 생산 방법이 기재되며, 이 방법은 (a) 전체에 기재된 CD19 결합 분자를 발현하도록 조작된 세포를 CD19 결합 분자가 발현되는 조건 하에서 배양하는 단계; 및 (b) CD19-결합 분자를 세포 배양물로부터 회수하는 단계를 포함한다.

## *도면의 간단한 설명*

[0050] **6. 도면의 간단한 설명**

**도 1a 내지 도 1ah:** 예시적인 BBM 입체형태. 도 1a는 도 1b 내지 도 1ah에 도시된 예시적인 BBM 입체형태의 성분을 예시한다. 각각의 사슬의 상이한 도메인을 연결하는 모든 영역이 예시되어 있지 않다(예를 들어, scFv의 VH 및 VL 도메인을 연결하는 링커, Fc 도메인의 CH2 및 CH3 도메인을 연결하는 힌지 등은 생략된다). 도 1b 내지 도 1f는 2가 BBM을 예시하고; 도 1g 내지 도 1z는 3가 BBM을 예시하고; 도 1aa 내지 도 1ah는 4가 BBM을 예시한다.

**도 2a 내지 도 2v:** 예시적인 TBM 입체배치. 도 2a는 도 2b 내지 도 2v에 도시된 예시적인 TBM 입체형태의 성분

을 예시한다. 각각의 사슬의 상이한 도메인을 연결하는 모든 영역이 예시되어 있지 않다(예를 들어, scFv의 VH 및 VL 도메인을 연결하는 링커, Fc의 CH2 및 CH3 도메인을 연결하는 힌지 등은 생략된다). 도 2b 내지 도 2p는 4가 TBM을 예시하고; 도 2q 내지 도 2s는 4가 TBM을 예시하고; 도 2t는 5가 TBM을 예시하고, 도 2u 내지 도 2v는 6가 TBM을 예시한다.

**도 3a 내지 도 3c:** 실시예 1의 이중특이성(도 3a 및 도 3c) 및 삼중특이성(도 3b) 작제물의 개략도.

**도 4a 내지 4b:** CD19 BBMS가 CD19+ 표적 세포에 대한 재지시된 T 세포 세포독성 활성(RTCC)을 이끌어내는 능력. NEG258 기반 BBM과 NEG218 기반의 BBM은 CD19+ 표적 세포주에 대한 RTCC 활성을 매개하였다. Nalm6-luc(도 4a) 및 Karpas422-luc(도 4b) 세포를 3:1의 효과기 세포:표적 세포(E:T) 비율로 단계 희석된 BBM의 존재 하에 확장된 T 세포와 공동 배양하였다. 발광 신호는 배양 24시간 후에 측정되었다.

**도 5a 내지 도 5b:** CD19 BBM가 T 세포 증식을 이끌어내는 능력. NEG258 기반 BBM과 NEG218 기반의 BBM은 T 세포 증식을 유도하였다. Karpas422-luc(도 5a) 및 Nalm6-luc(도 5b) 세포를 1:1의 E:T 비로 단계 희석된 BBM의 존재 하에 확장된 T 세포와 공동 배양하였다. 발광 신호는 배양 96시간 후에 측정되었다.

**도 6a 내지 도 6f:** CD19 TBM이 CD2 의존성 T 세포 활성화를 이끌어내는 능력. CD2 넉아웃은 삼중특이성 작제물의 장점을 약화시켰다. 도 6a 내지 도 6b는 JNL CD2WT(도 6a) 및 KO(도 6b) 세포에 대한 CD2 발현의 대표적인 유세포 분석법을 보여준다. 항-CD2 mAb에 의한 염색(점이 채워진 히스토그램)을 mIgG1 아이소타입 대조군(사선이 채워진 히스토그램) 또는 염색되지 않은 것(빈 히스토그램)과 겹쳐 표현하였다. 도 6c 내지 도 6f는 3:1의 E:T 비의 단계 희석된 BBM과 TBM의 존재 하에 $CD19^+$ 표적 세포와 공동 배양된 JNL $CD2^+$(도 6c 내지 도 6d) 및 CD2-(도 6e 내지 도 6f) 세포에 대한 데이터를 보여준다. 발광 신호는 배양 24시간 후에 측정되었다.

**도 7a 내지 도 7b:** CD19 TBM의 cyno B 세포에 대한 결합. 도 7a는 NEG218 기반의 CD19 결합 아암(arm)을 갖는 TBM에 대한 데이터를 보여주고, 도 7b는 NEG-258 기반의 CD19 결합 아암을 갖는 TBM에 대한 데이터를 보여준다.

**도 8a 내지 도 8h**: CD19 TBM이 PBMC에서 cyno B 세포 고갈 시 T 세포 활성화를 유도하는 능력. 도 8a에서, PBMC를 ficoll 구배 원심분리를 사용하여 cyno 원숭이 전혈로부터 분리하였으며, 밤새 이중특이성 또는 삼중특이성 작제물과 배양하였다. 샘플을 수확하고, CD3 및 CD20에 대해 동시에 염색하여 PBMC 집단 내에서 B 세포 및 T 세포를 확인하였다. B 세포 고갈의 백분율은 섹션 8.6.1에 기재된 바와 같이 계산하였다. 도 8b 내지 도 8h는 단일($CD69^+$ $CD25^-$ 또는 $CD69^-CD25^+$) 또는 이중 양성 세포($CD69^+CD25^+$)를 결정하기 위한 $CD3^+$ T 세포에서의 CD69 및 CD25 발현의 FACS 분석 결과를 보여준다. 도 8b: 미처리(배지 단독); 도 8c 내지 도 8e: CD3hi TSP1L; 도 8f 내지 도 8h: CD3hi TSP1.

**도 9a 내지 도 9p:** Nalm6(도 9a 내지 도 9h) 및 Karpas422(도 9i 내지 도 9p) 표적 세포에 대한 인간 공여자 세포에 의한 재지시된 T 세포 세포독성을 유도하는 NEG258 기반 TBM 및 NEG218 기반 TBM의 능력.

**도 10a 내지 도 10p:** Nalm6(도 10a 내지 도 10h) 및 Karpas422(도 10i 내지 도 10p) 표적 세포에 대한 인간 공여자 세포에 의한 재지시된 T 세포 세포독성을 유도하는 상이한 CD3 친화도를 갖는 NEG258 기반 TBM 및 NEG218 기반 TBM의 능력.

**도 11a 내지 도 11l:** Nalm6(도 11a 내지 도 11h) 및 Karpas422(도 11i 내지 도 11l) 표적 세포에 대한 인간 공여자 세포에 의한 재지시된 T 세포 세포독성을 유도하는, CD2 결합 아암을 포함하는 NEG258 기반의 TBM 및 대조군 리소자임 결합 아암을 포함하는 NEG258 기반의 TBM의 능력.

**도 12a 내지 도 12c:** NEG258 기반 TBM 및 NEG218 기반 TBM에 의한 T 세포 사이토카인 방출 유도. 도 12a: IFN-γ; 도 12b: TNF-α; 도 12c: IL2.

**도 13a 내지 도 13c:** 인간 CD19(도 13a) 또는 cyno CD19(도 13b)를 과발현하는 NEG258 및 NEG218 기반의 TBM의 뮤린 300.19 세포주에 대한 결합. TBM은 야생형 300.19 세포주(도 13c)에 대해 미량의 결합을 보여준다.

**도 14:** CD58의 개략도.

**도 15:** CD58 변이체 서열을 함유하는 TBM에 의한, 재지시된 T 세포 세포독성.

**도 16:** CD58 변이체 서열을 함유하는 TBM에 의한, 항원 의존적 T 세포 활성화. 데이터는 상대 발광 단위(RLU)로 표현되었다.

**도 17a 내지 17h**: 다양한 세포주에 대한 CD19 및 CD58 발현: 도 17a 내지 도 17b: 각각 OCI-LY-19 세포에서의

CD19 및 CD58 발현; 도 17c 내지 도 17d: 각각 Karpas-422 세포에서의 CD19 및 CD58 발현; 도 17e 내지 도 17f: 각각 Toledo 세포에서의 CD19 및 CD58 발현; 도 17g 내지 도 17h: 각각 Nalm-6 세포에서의 CD19 및 CD58 발현.

**도 18a 내지 도 18b:** Karpas422 표적 세포에 대한 인간 공여자 세포에 의한 재지시된 T 세포 세포독성을 유도하는 NEG258 기반의 TBM 및 BBM의 능력. 도 18a 및 도 18b는 2명의 상이한 공여자로부터의 T 세포를 이용한 데이터를 보여준다.

**도 19a 내지 19f:** NEG258 기반의 TBM 및 BBM에 의한 T 세포 사이토카인 방출 유도. 도 19a 및 19b: IFN-γ(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 19c 내지 도 19d: IL-2(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 19e 내지 도 19f: TNF-α(각각 공여자 1 및 공여자 2). x축의 삼각형은 도면에서 좌측에서 우측으로 감소하는 작제물의 농도를 나타낸다.

**도 20:** T 세포에 대한 NEG258 기반 TBM 및 BBM 결합

**도 21a 내지 21c:** NEG258 기반 TBM 및 BBM 매개의 T 세포 증식. 도 21a: OC-LY-19 공동 배양에서 T 세포 증식; 도 21b: Karpas422 공동 배양에서 T 세포 증식; 도 21c: Toledo 공동 배양에서 T 세포 증식.

**도 22a 내지 도 22b:** Karpas422 표적 세포에 대한 인간 공여자 세포에 의한 재지시된 T 세포 세포독성을 유도하는 NEG258 기반의 TBM 및 BBM의 능력. 도 22a 및 도 22b는 2명의 상이한 공여자로부터의 T 세포를 이용한 데이터를 보여준다.

**도 23a 내지 도 23j:** 다양한 표적 세포에 대한 인간 공여자 세포에 의한 재지시된 T 세포 세포독성을 유도하는 NEG258 기반의 TBM 및 BBM의 능력. 도 23a 및 도 23b: OC-LY-19(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 23c 내지 도 23d: Toledo(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 23e 내지 도 23f: Nalm6(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 23g 내지 도 23h: Nalm6 KO(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 23i 내지 도 23j: K562(각각 공여자 1 및 공여자 2).

**도 24a 내지 도 24j:** 다양한 표적 세포에서 NEG258 기반의 TBM 및 BBM에 의한 T 세포 사이토카인 방출 유도. 도 24a 내지 도 24b: OC-LY-19로부터의 TNF-α(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 24c 내지 도 24d: Toledo로부터의 TNF-α(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 24e 내지 도 24f: Nalm6으로부터의 TNF-α(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 24g 내지 도 24h: Nalm6 KO로부터의 TNF-α(각각 공여자 1 및 공여자 2); 도 24i 내지 도 24j: K562로부터의 TNF-α(각각 공여자 1 및 공여자 2).

**도 25a 내지 도 25h:** Karpas 422 및 OCI-LY-19 세포주를 이용한 재주입 RTCC 분석. 도 25a: 분석 설정. 도 25b 내지 도 25d: Karpas 422(각각 1차 주입 후, 2차 주입 후, 3차 주입 후); 도 25e 내지 도 25h OCI-LY-19(각각 1차 주입 후, 2차 주입 후, 3차 주입 후, 4차 주입 후).

**도 26a 내지 도 26p:** Karpas 422 및 OCI-LY-19 세포주를 이용한 재주입 T 세포 표현형 분석. 도 26a 내지 도 26h: Karpas 422 표현형 분석; 도 26i 내지 도 26p: OCI-LY-19 표현형 분석. 도 26a 및 도 26i: IL-2+ CD4 T 세포 %; 도 26b 및 도 26j: IFNγ + CD4 T 세포 %; 도 26c 및 도 26k: IL-2+ CD8 T 세포 %; 도 26d 및 도 26l: IFNγ + CD8 T 세포 %; 도 26e 및 도 26m: CD3 젊은; 도 26F 및 도 26N: CD4 노화된; 도 26g 및 도 26o: CD8 젊은; 도 26H 및 도 26P: CD8 노화된. 도면의 선은 상이한 T 세포 공여자를 나타낸다.

**도 27a 내지 도 27d:** CD19+ 표적 세포의 존재 하에 T 세포 증식을 이끌어내는 CD3hi TSP1 대 CD3hi BSP1의 능력. Nalm6-luc 세포를 1 nM(도 27a 내지 도 27b) 또는 0.1 nM(도 27c 내지 도 27d)의 CD3hi TSP1 또는 CD3hi BSP1의 존재 하에, 그리고 조사된 자가 PBMC(T 세포 고갈)의 존재(도 27a 및 도 27c) 또는 부재(도 27b 및 도 27d) 하에, 1:3의 E:T 비로 분류된 $CD28^+$ 또는 $CD28^-$ CD8 T 세포와 72시간 동안 공동 배양하였다. 살아 있는 세포 중 CFSE 희석 세포의 백분율로서 증식을 측정하였다.

**도 28a 내지 도 28l:** Nalm6 CD19+ 표적 세포(E:T 1:3)의 존재 하에 T 세포의 사이토카인 생성을 유도하는 CD3hi TSP1 및 CD3hi BSP1의 능력. 도 28a 및 도 28b: 조사된 PBMC 및 1 nM의 CD3hi TSP1 또는 1 nM의 CD3hi BSP1의 존재 하에 공동 배양 시, GzB(도 28a) 및 IFN-γ(도 28b)를 생성하는 $CD28^-$ 및 $CD28^+$ CD8 T 세포에 대한 형광 강도 중앙값(MFI). 도 28c 및 도 28d: 조사된 PBMC 및 1 nM의 CD3hi TSP1 또는 1 nM의 CD3hi BSP1의 부재 하에 공동 배양 시, GzB(도 28c) 및 IFN-γ(도 28d)를 생성하는 $CD28^-$ 및 $CD28^+$ CD8 T 세포에 대한 MFI. 도 28e 및 도 28f: 조사된 PBMC 및 0.1 nM의 CD3hi TSP1 또는 0.1 nM의 CD3hi BSP1의 존재 하에 공동 배양 시, GzB(도 28e) 및 IFN-γ(도 28f)를 생성하는 $CD28^-$ 및 $CD28^+$ CD8 T 세포에 대한 MFI. 도 28g 및 도 28h: 조사된 PBMC 및

0.1 nM의 CD3hi TSP1 또는 0.1 nM의 CD3hi BSP1의 부재 하에 공동 배양 시, GzB(도 28g) 및 IFN-γ(도 28h)를 생성하는 $CD28^-$ 및 $CD28^+$ CD8 T 세포에 대한 MFI. 도 28i 내지 도 28l: 조사된 PBMC 및 1 nM(도 28i 및 도 28j) 또는 0.1 nM(도 28k 및 도 28l)의 CD3hi TSP1 또는 CD3hi BSP1의 존재(도 28i 및 도 28k) 또는 부재 하에(도 28j 및 도 28l) 공동 배양 시, 살아 있는 T 세포의 비율.

**도 29a 내지 도 29i**: T 세포 표현형의 변화를 유도하는 CD3hi TSP1 대 CD3hi BSP1의 능력. 도 29a: CCR7 및 CD45RO 발현에 대해 분류된 $CD28^-$ 및 $CD28^+$ T 세포의 대표적인 예. 도 29b 내지 29i: PBMC의 존재(도 29b 내지 29e) 또는 부재(도 29f 내지 도 29i) 및 1 nM(도 29b 내지 도 29c 및 도 29f 내지 도 29g) 또는 0.1 nM(도 29d 내지 도 29e 및 도 29h 내지 도 29i)의 CD3hi TSP1 또는 CD3hi BSP1의 존재 하에 72시간 공동 배양(E:T 1:3) 후 2개의 표면 마커 CD45RO 및 CCR7의 조합 발현에 따라 정의된 상이한 T 세포 집단의 분포(나이브, $CD45RO^-CCR7^+$; 중심 기억(CM), $CD45RO^+CCR7^+$; 효과기 기억(EM), $CD45RO^+CCR7^-$; 및 말기 분화(TEMRA), $CD45RO^-CCR7^-$). 증식성 세포(CFSE-)에 대한 데이터는 도 29b, 도 29d, 도 29f, 및 도 29h에 제시되어 있다. 비 증식성 세포(CSFE+)에 대한 데이터는 도 29c, 도 29e, 도 29g, 및 도 29i에 제시되어 있다. CD28- 세포에 대한 데이터는 각 도면의 좌측에 제시되어 있고, CD28+ 세포에 대한 데이터는 도면의 우측에 제시되어 있다.

**도 30a 내지 도 30d**: CD19+ 표적 세포에 대한 재지시된 T 세포 세포독성 활성(RTCC)을 이끌어내는 CD3hi TSP1 대 CD3hi BSP1의 능력. 1 nM(도 30a 및 도 30c) 또는 0.1 nM(도 30b 및 도 30d)의 CD3hi BSP1, CD3hi TSP1, 또는 CD3hi TSP1C의 존재 하에, 그리고 조사된 자가 PBMC(T 세포 고갈)의 존재(도 30a 및 도 30b) 또는 부재(도 30c 및 도 30d) 하에, 1:3의 E:T 비로 분류된 $CD28^+$ 또는 $CD28^-$ CD8 T 세포와 72시간 동안 공동 배양한 Nalm6-luc 세포로부터의 RTCC 결과. (n=3) 발광 신호는 공동 배양 종료 후에 측정되었다. 대조군 항체에 의해 제공된 배경 신호를 평가하기 위하여 항체가 전혀 첨가되지 않은 미처리 조건에 대한 배수 증가로서 결과를 나타내었다.

**도 31a 및 도 31b**: OCI-LY-19 피하 종양 모델의 인간 PBMC 입양 전달 적응에서의 CD3hi TSP1(도 31a) 및 CD3med TSP1(도 31b)의 항종양 활성.

**도 32a 및 도 32b**: OCI-LY-19 피하 종양 모델의 인간 PBMC 입양 전달 적응에서의 CD3hi TSP1(도 32a) 및 CD3med TSP1(도 32b)에 의한 치료 후의 체중 변화.

**도 33**: NSG 마우스의 인간화 과정의 개략도.

**도 34a 및 도 34b**: huCD34+ NSG 마우스의 DLBCL 피하 종양 모델의 CD3 TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3med TSP1의 항종양 활성(도 34a) 및 huCD34+ NSG 마우스의 DLBCL 피하 종양 모델의 CD3 TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3med TSP1에 의한 치료 후의 체중 변화(도 34b).

**도 35a 내지 도 35d**: huCD34+ NSG 마우스의 OCI-LY-19 DLBCL 피하 종양 모델에서 CD3hi TSP1(도 35a 및 35b) 및 CD3med TSP1(도 35c 및 도 35d)에 의한 치료 후의 항종양 활성(도 35a 및 도 35c) 및 체중 반응(도 35b 및 도 35d).

**도 36a 내지 도 36c**: Daudi-Luc 피하 종양 모델의 인간 PBMC 입양 전달 적응에서의 CD3hi BSP1(도 36a), CD3hi TSP1(도 36b), 및 CD3med TSP1(도 36c)의 항종양 활성.

**도 37a 내지 도 37c**: Daudi-Luc 피하 종양 모델의 인간 PBMC 입양 전달 적응에서의 CD3hi BSP1(도 37a), CD3hi TSP1(도 37b), 및 CD3med TSP1(도 37c)에 의한 항체 치료 후의 체중 변화.

**도 38a 및 도 38b**: Biacore 측정 주기의 개략도를 나타낸다.

**도 39aa 내지 39ck**: 대표적인 센서그램 및 반응 및 농도 플롯을 나타낸다. 도 39aa 내지 도 39ak(총괄하여, "도 39a")는 WT IgG1, LALAPA-IgG1, LALAGA-IgG1, LALAPG-IgG1, DAPA-IgG1, LALASKPA-IgG1, DAPASK-IgG1, GADAPA-IgG1, GADAPASK-IgG1 및 DANAPA-IgG1의 대표적인 센서그램 및 반응 플롯을 나타낸다. (농도 범위: 인간 FcγR1A에 대한 0.2 nM 내지 100 nM); 도 39ba 내지 도 bk(총괄하여, "도 39b")는 Fc감마R3A V158(농도 범위: 인간 FcγR3A V158의 경우 1.95 nM 내지 1000 nM)에 대한 WT, LALAPA-IgG1, LALAGA-IgG1, LALAPG-IgG1, DAPA-IgG1, LALASKPA-IgG1, DAPASK-IgG1, GADAPA-IgG1, GADAPASK-IgG1 및 DANAPA-IgG1의 센서그램 및 결합 동력학을 나타내고; 도 39ca 내지 도 39ck("총괄하여 "도 39c")은 C1q(농도 범위: 인간 C1q의 경우 0.49 nM 내지 250 nM)의 센서그램 및 결합 동력학을 나타낸다.

**도 40a 및 도 40b:** 도 40a는 야생형 및 돌연변이된 항체의 활성화된 T-세포(NFAT) 경로 활성의 핵 인자를 나타낸다. 도 40b는 INF감마의 첨가로 감작된 야생형 및 돌연변이된 항체, 세포의 NFAT 경로 활성을 나타낸다.

**도 41a 내지 도 41e:** WT, DANAPA, GADAPASK, LALA 및 LALASKPA 변이체의 대표적인 센서그램 및 반응 플롯을 나타낸다. (농도 범위: 인간 FcγR1A의 경우 0.2 nM 내지 25 nM)

**도 42:** 야생형 및 돌연변이된 항체의 활성화된 T-세포(NFAT) 경로 활성의 핵 인자를 나타낸다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0051] **7. 상세한 설명**

[0052] **7.1 정의**

[0053] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 다음의 용어는 다음의 의미를 갖는 것으로 의도된다:

[0054] **ABM 쇄:** 개개 ABM은 하나의 (예를 들어, scFv의 경우에) 폴리펩티드 쇄로서 존재하거나 (예를 들어, Fab의 경우에) 하나 초과의 폴리펩티드 쇄의 결합을 통해 형성할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "ABM 쇄"는 단일 폴리펩티드 쇄 상에 존재하는 ABM의 모두 또는 일부를 지칭한다. 용어 "ABM 쇄"의 사용은 단지 편리함 및 설명적 목적을 위한 것으로 의도되며, 특정 입체형태 또는 제조 방법을 함축하지 않는다.

[0055] **ADCC:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "ADCC" 또는 "항체 의존적 세포 매개 세포독성"은, FcγR을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적 세포 상의 결합된 항체를 인식하고 후속하여 표적 세포의 용해를 야기하는, 세포 매개 반응을 의미한다. ADCC는 FcγRIIIa에 대한 결합과 상관되며, FcγRIIIa에 대한 결합 증가는 ADCC 활성 증가를 일으킨다.

[0056] **ADCP:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "ADCP" 또는 항체 의존적 세포 매개 식세포작용은, FcγR을 발현하는 비특이적 식세포가 표적 세포 상의 결합된 항체를 인식하고 후속하여 표적 세포의 식세포작용을 야기하는, 세포 매개 반응을 의미한다.

[0057] **추가 제제:** 편리함을 위해, 본 발명의 항원 결합 분자와 병용하여 사용되는 제제는 본 명세서에서 "추가의" 제제로서 지칭된다.

[0058] **항체:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "항체"는 비공유적으로, 가역적으로 그리고 특이적으로 항원에 결합할 수 있는 면역글로불린 패밀리의 폴리펩티드(또는 폴리펩티드의 세트)를 지칭한다. 예를 들어, IgG 유형의 천연 유래 "항체"는 디설파이드 결합에 의해 상호 연결된 적어도 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄를 포함하는 사합체이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서는 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 이루어진다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인 CH1, CH2, 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 이루어진다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인(본 명세서에서 CL로 약칭됨)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)이라고 하는 더 보존된 영역이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)이라고 하는 초가변성 영역으로 더 세분화될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 하기 순서로 아미노 말단으로부터 카복시 말단으로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예컨대 효과기 세포) 및 고전적 보체 시스템의 성분을 포함하는, 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역글로불린의 결합을 매개할 수 있다. "항체"라는 용어는 다클론성 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 낙타화된 항체, 키메라 항체, 이중특이성 또는 다중특이성 항체 및 항이디오타입(항-Id) 항체(예를 들어, 본 발명의 항체에 대한 항-Id 항체를 포함)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0059] 경쇄 및 중쇄는 둘 다 구조적 및 기능적 상동성의 영역으로 나뉜다. 용어 "불변" 및 "가변"은 기능적으로 사용된다. 이와 관련하여, 경쇄(VL) 및 중쇄(VH) 부분의 가변 도메인이 항원 인식 및 특이성을 결정한다는 점이 이해될 것이다. 역으로, 경쇄의 불변 도메인(CL) 및 중쇄의 불변 도메인(CH1, CH2, 또는 CH3)은 분비, 경태반 이동성, Fc 수용체 결합, 보체 결합 등과 같은 중요한 생물학적 특성을 부여한다. 관례상, 불변 영역 도메인의 넘버링은 불변 영역 도메인이 항체의 항원 결합 부위 또는 아미노 말단으로부터 멀어지면서 증가한다. 야생형 항체에서, N 말단은 가변 영역이고, C 말단은 불변 영역이며; CH3 및 CL 도메인은 실제로 각각 중쇄 및 경쇄의 카복시 말단을 포함한다.

[0060] **항체 단편:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 항체의 "항체 단편"은 항체의 하나 이상의 부분을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 이들 부분은 항체의 접촉 도메인(들)의 부분이다. 일부 다른 실시형태에서, 이들 부분(들)

은 비공유적으로, 가역적으로 그리고 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 보유하는 항원 결합 단편이며, 때때로 본 명세서에서 "항원 결합 단편", "이의 항원 결합 단편", "항원 결합 부분" 등으로서 지칭된다. 결합 단편의 예는 VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 1가 단편인 단일 사슬 Fv(scFv), Fab 단편; 힌지 영역에서 디설파이드 브리지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab)2 단편; VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편; 항체의 단일 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편; VH 도메인으로 구성된 dAb 단편(문헌[Ward *et al.*, 1989, Nature 341:544-546]); 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 따라서, 용어 "항체 단편"은 항체의 단백질 분해 단편(예를 들어, Fab 및 F(ab)2 단편)과 항체의 하나 이상의 부분(예를 들어, scFv)을 포함하는 조작된 단백질 둘 다를 포괄한다.

[0061] 항체 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디(maxibody), 미니바디(minibody), 인트라바디, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), v-NAR 및 비스-scFv에 혼입될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hollinger and Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23: 1126-1136] 참조). 항체 단편은 폴리펩티드, 예컨대 피브로넥틴 III형(Fn3)을 기반으로 한 스캐폴드 내로 그라프트될 수 있다(피브로넥틴 폴리펩티드 모노바디를 기술한 미국 특허 번호 제6,703,199호 참고).

[0062] 항체 단편은 상보성 경쇄 폴리펩티드(예를 들어, VL-VC-VL-VC)와 함께, 항원 결합 영역의 쌍을 형성하는 탠덤(tandem) Fv 분절(예를 들어, VH-CH1-VH-CH1)의 쌍을 포함하는 단일 사슬 분자에 혼입될 수 있다(Zapata *et al.*, 1995, Protein Eng. 8:1057-1062; 및 미국 특허 번호 5,641,870).

[0063] **항체 넘버링 시스템:** 본 명세서에서, 항체 도메인에서 넘버링된 아미노산 잔기에 대한 언급은 달리 기술되지 않는 한, EU 넘버링 시스템에 기반한다(예를 들어, 표 1에서). 이 시스템은 본래 문헌[Edelman *et al.*, 1969, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 63:78-85]에 의해 고안되었고, 문헌[Kabat *et al.*, 1991, in Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, NIH, USA]에 자세히 기재되어 있다.

[0064] **항원 결합 모듈:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "항원 결합 모듈" 또는 "ABM"이라는 용어는 비-공유적으로, 가역적으로 및 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 갖는 MBM의 부분을 지칭한다. ABM은 면역글로불린 또는 비-면역글로불린 기반일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "ABM1" 및 "CD19 ABM" (등)은 CD19에 특이적으로 결합하는 ABM을 지칭하고, 용어 "ABM2" 및 "TCR ABM" (등)은 TCR 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는 ABM을 지칭하고, 용어 "ABM3"은 (문맥에 따라) CD2 또는 TAA에 특이적으로 결합하는 ABM을 지칭하고, 용어 "CD2 ABM" (등)은 CD2에 특이적으로 결합하는 ABM을 지칭하고, 용어 "TAA ABM" (등)은 TAA에 특이적으로 결합하는 ABM을 지칭한다. 용어 ABM1, ABM2 및 ABM3은 단지 편리함을 위해 사용되며, MBM의 임의의 특정 입체형태를 전달하는 것으로 의도되지 않는다. 일부 실시형태에서, ABM2는 CD3에 결합한다(본 명세서에서 "CD3 ABM" 등을 지칭함). 따라서, ABM2 및 ABM2들에 관한 개시내용은 또한 CD3 ABM에 적용 가능하다.

[0065] **항원 결합 단편:** 용어 항체의 "항원 결합 단편"은 비공유적으로, 가역적으로 그리고 특이적으로 항원에 결합하는 능력을 갖는 항체의 부분을 지칭한다.

[0066] **항원 결합 분자:** 용어 "항원 결합 분자"는 하나 이상의 항원 결합 도메인, 예를 들어, 항체를 포함하는 분자를 지칭한다. 항원 결합 분자는 하나 이상의 폴리펩티드 사슬, 예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함할 수 있다. 항원 결합 분자에서의 폴리펩티드 사슬은 직접적으로 또는 간접적으로 서로 회합될 수 있다(예를 들어, 제1 폴리펩티드 사슬은 제2 폴리펩티드 사슬과 회합될 수 있고, 결국 제3 폴리펩티드 사슬과 회합될 수 있어서 항원 결합 분자를 형성할 수 있고, 여기서 제1 폴리펩티드 사슬 및 제2 폴리펩티드 사슬은 서로 직접적으로 회합되고, 제2 폴리펩티드 사슬 및 제3 폴리펩티드 사슬은 서로 직접적으로 회합되고, 제1 폴리펩티드 사슬 및 제3 폴리펩티드 사슬은 제2 폴리펩티드 사슬을 통해 서로 간접적으로 회합된다).

[0067] **회합된:** 항원 결합 분자의 맥락에서 용어 "회합된"은 2개 이상의 폴리펩티드 사슬 및/또는 단일 폴리펩티드 사슬의 2개 이상의 부분 사이의 기능적 관계를 지칭한다. 특히, 용어 "회합된"은 기능성 항원 결합 분자, 예를 들어, 항원 결합 도메인이 이들의 각각의 표적과 결합할 수 있는 BBM 또는 TBM을 생성하기 위해 둘 이상의 폴리펩티드(또는 단일 폴리펩티드의 부분)가 예를 들어, 분자 상호작용을 통해 비공유적으로 및/또는 하나 이상의 디설파이드 브리지 또는 화학적 가교결합을 통해 공유적으로 서로 회합되는 것을 의미한다. MBM에 존재할 수 있는 회합의 예는 Fc 도메인(섹션 7.4.1.5에 기재된 바와 같은 동종이합체 또는 이종이합체)에서 Fc 영역 사이의 회합, Fab 또는 Fv에서 VH와 VL 사이의 회합, 및 Fab에서 CH1과 CL 사이의 회합을 포함한다(그러나, 이들로 제한되지 않는다).

[0068] **B 세포:** 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "B 세포"는 림프구 하위유형의 백혈구의 유형인 B 세포 계통의 세포를 지칭한다. B 세포의 예는 형질아세포, 형질세포, 림프형질세포양 세포, 기억 B 세포, 소포성 B 세포, 변연부 B 세포, B-1 세포, B-2 세포 및 조절 B 세포를 포함한다.

[0069] **B 세포 악성종양:** 본 명세서에 사용된 바와 같이, B 세포 악성종양은 B 세포의 제어되지 않은 증식을 지칭한다. B 세포 악성종양의 예는 비호지킨 림프종(NHL), 호지킨 림프종, 백혈병 및 골수종을 포함한다. 예를 들어, B 세포 악성종양은 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 소포성 림프종, 외투 세포 림프종(MCL), 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL), 변연부 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬마크로글로불린혈증), 모발 세포 백혈병, 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, 원발성 가슴세로칸 대형 B 세포 림프종, 종격동 회색 부위 림프종(MGZL), 비장 변연부 B 세포 림프종, MALT의 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종 및 원발성 삼출성 림프종 및 형질세포성 수지상 세포 신생물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, DLBCL은 재발성 또는 난치성 DLBCL(RR DLBCL 또는 R/R DLBCL)을 포함한다.

[0070] **결합 서열:** 표 1, 12, 13, 14, 16 또는 17(이의 하위부분을 포함)에 대해, 용어 "결합 서열"은 해당 표에 제시된 CDR의 전체 세트, VH-VL 쌍, 또는 scFv를 갖는 ABM을 의미한다.

[0071] **이중특이성 결합 분자:** 용어 "이중특이성 결합 분자" 또는 "BBM"은 2개의 항원에 특이적으로 결합하고, 2개 이상의 ABM을 포함하는 분자를 지칭한다. 본 발명의 BBM은 CD19에 특이적인 적어도 하나의 항원 결합 도메인 및 상이한 항원에 특이적인 적어도 하나의 항원 결합 도메인, 예를 들어, TCR 복합체의 성분을 포함한다. 대표적인 BBM은 도 1b 내지 도 1ah에 예시되어 있다. BBM은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 심지어 더 많은 폴리펩티드 사슬을 포함할 수 있다.

[0072] **2가:** 항원 결합 분자와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "2가"라는 용어는 2개의 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다. 도메인은 동일하거나 상이할 수 있다. 따라서, 2가 항원 결합 분자는 단일특이성 또는 이중특이성일 수 있다. 2가 BBM은 CD19에 특이적으로 결합하는 ABM 및 다른 항원에 결합하는 다른 ABM, 예를 들어, TCR 복합체의 성분을 포함할 수 있다.

[0073] **암:** 용어 "암"은 비정상 세포의 제어되지 않은(종종 급속한) 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암 세포는 국소적으로 또는 혈류 및 림프를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있다. 다양한 암의 예는 본 명세서에 기재되어 있고, 백혈병, 다발성 골수종, 무증상성 골수종, 호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종, 예를 들어, 임의의 상기 유형의 임의의 CD19 양성 암을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 용어 "암성 B 세포"는 제어되지 않은 증식을 겪고 있거나 겪은 B 세포를 지칭한다.

[0074] **CD3:** 용어 "CD3" 또는 "분화 클러스터 3"은 T 세포 수용체의 분화 클러스터 3 공동 수용체를 지칭한다. CD3은 세포독성 T 세포(예를 들어, CD8+ 나이브 T 세포) 및 T 헬퍼 세포(예를 들어, CD4+ 나이브 T 세포) 둘 다의 활성화를 돕고, 4개의 구별되는 사슬로 이루어진다: 하나의 CD3γ 사슬(예를 들어, Genbank 수탁 번호 NM_000073 및 MP_000064(인간)), 하나의 CD3δ 사슬(예를 들어, Genbank 수탁 번호 NM_000732, NM_001040651, NP_00732 및 NP_001035741(인간)) 및 2개의 CD3ε 사슬(예를 들어, Genbank 수탁 번호 NM_000733 및 NP_00724(인간)). CD3 사슬은 단일 세포외 면역글로불린 도메인을 함유하는 면역글로불린 수퍼패밀리의 고도로 관련된 세포-표면 단백질이다. CD3 분자는 T 세포 수용체(TCR) 및 ζ-사슬과 회합하여 T 세포 수용체(TCR) 복합체를 형성하는데, 이는 T 림프구에서 활성화 신호를 생성하는 작용을 한다. 명확히 달리 표시되지 않는 한, 본 출원에서의 CD3의 언급은 CD3 공동 수용체, CD3 공동 수용체 복합체, 또는 CD3 공동 수용체 복합체의 임의의 폴리펩티드 사슬을 지칭할 수 있다.

[0075] **CD19:** 용어 "CD19" 또는 "분화 클러스터 19"는 백혈병 전구체 세포 상의 검출 가능한 항원 결정부위인 분화 클러스터 19 단백질을 지칭한다. 인간 및 뮤린 아미노산 및 핵산 서열은 GenBank, UniProt, 및 Swiss-Prot와 같은 공개 데이터베이스에서 찾을 수 있다. 예를 들어, 인간 CD19의 아미노산 서열은 UniProt/Swiss-Prot 수탁 번호 P15391로서 찾을 수 있고, 인간 CD19를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 수탁 번호 NM_001178098에서 찾을 수 있다. CD19는, 예를 들어, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구 백혈병 및 비호지킨 림프종을 포함하는 대부분의 B 계통 암 상에서 발현된다. CD19를 발현하는 다른 세포가 하기 "CD19의 발현과 연관된 질환"의 정의에 제공된다. 이는 또한 B세포 전구세포의 초기 마커이다. 예를 들어, 문헌[Nicholson *et al.*, 1997, Mol. Immun. 34(16-17): 1157-1165]을 참고한다.

[0076] **키메라 항체:** 용어 "키메라 항체"(또는 이의 항원 결합 단편)는 (a) 항원 결합 부위(가변 영역)가 상이한 또는

변경된 부류, 효과기 기능 및/또는 종의 불변 영역, 또는 키메라 항체에 새로운 특성을 부여하는 전적으로 상이한 분자, 예를 들어, 효소, 독소, 호르몬, 성장 인자, 약물 등에 연결되도록 불변 영역 또는 이의 일부가 변경되거나 대체되거나 또는 교환되거나; (b) 가변 영역 또는 이의 일부가 상이한 또는 변경된 항원 특이성을 갖는 가변 영역으로 변경되거나 대체되거나 또는 교환된, 항체 분자(또는 이의 항원 결합 단편)이다. 예를 들어, 마우스 항체는 이의 불변 영역을 인간 면역글로불린으로부터의 불변 영역으로 대체함으로써 변형될 수 있다. 인간 불변 영역으로 대체됨으로써, 키메라 항체는 본래의 마우스 항체에 비해 인간에서 감소된 항원성을 가지면서도 항원을 인식하는 데에 있어서 이의 특이성을 보유할 수 있다.

[0077] **키메라 항원 수용체:** 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 대안적으로 "CAR"은 면역 효과기 세포에서의 경우에 세포에게 표적 세포, 전형적으로 암 세포에 대한 특이성 및 세포내 신호 생성을 제공하는, 가장 단순한 실시형태에서는 전형적으로 2개인, 폴리펩티드의 세트를 나타낸다. 일부 실시형태에서, CAR은 아래에 정의된 바와 같이, 적어도 세포외 항원 결합 도메인, 막횡단 도메인, 및 자극 분자 및/또는 공동 자극 분자로부터 유래된 기능적 신호전달 도메인을 포함하는 세포질 신호전달 도메인(본 명세서에서 "세포내 신호전달 도메인"으로도 지칭됨)을 포함한다. 펩티드의 세트는 서로 연속적이거나 불연속적일 수 있다. 폴리펩티드가 서로 연속적이지 않은 경우, 폴리펩티드의 세트는 이량체화 분자의 존재 시 폴리펩티드를 서로 커플링시킬 수 있는, 예를 들어, 항원결합 도메인을 세포내 신호전달 도메인에 커플링시킬 수 있는 이량체화 스위치를 포함한다. CAR 분자는 전형적으로 CAR 분자를 발현하도록 조작된 면역 효과기 세포(예를 들어, 대상체에 대해서 바람직하게는 자가인 T 세포)의 투여에 의해서 대상체에게 투여된다.

[0078] **병용하여:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "병용하여" 투여된다는 것은 장애가 있는 대상체가 고통을 겪는 동안 두 가지(또는 그 초과)의 상이한 치료가 대상체에게 전달되는 것, 예를 들어, 대상체가 장애가 있는 것으로 진단된 후 및 장애가 치유되거나 제거되거나 다른 이유로 치료가 중단되기 전에 두 가지 이상의 치료가 전달됨을 의미한다. 용어 "조합물" 및 "병용하여"는 정확히 동일한 시간의 2종 이상의 치료제의 투여로 제한되지 않으며, 오히려 제제(예를 들어, 항-CD19 제제)를 포함하는 약제학적 조성물이, 이 제제가 다르게 투여되는 경우보다 증가된 이점을 제공하도록 추가의 치료(들)와 함께 작용할 수 있게 연속적으로 그리고 시간 간격 내에 대상체에게 투여된다는 것을 의미한다.

[0079] **상보성 결정 영역:** 본 명세서에서 사용된 용어 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화성을 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 예를 들어, 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR(예를 들어, CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3)이 존재하고 각각의 경쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR(CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3)이 존재한다. 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌[Kabat *et al.*, 1991, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD]("Kabat" 넘버링 체계), 문헌[Al-Lazikani *et al.*, 1997, JMB 273:927-948]("Chothia" 넘버링 체계) 및 ImMunoGenTics(IMGT) 넘버링(문헌[Lefranc, 1999, The Immunologist 7:132-136; Lefranc *et al.*, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27:55-77]("IMGT" 넘버링 체계)에 기재된 것들을 포함한, 다수의 주지된 체계 중 임의의 것을 이용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 고전적인 형식의 경우, Kabat 하에서, 중쇄 가변 도메인(VH) 내의 CDR 아미노산 잔기는 31 내지 35(CDR-H1), 50 내지 65(CDR-H2), 및 95 내지 102(CDR-H3)로 넘버링되고; 경쇄 가변 도메인(VL) 내의 CDR 아미노산 잔기는 24 내지 34(CDR-L1), 50 내지 56(CDR-L2), 및 89 내지 97(CDR-L3)로 넘버링된다. Chothia 하에서, VH 내의 CDR 아미노산은 26 내지 32(CDR-H1), 52 내지 56(CDR-H2), 및 95 내지 102(CDR-H3)로 넘버링되고; VL 내의 아미노산 잔기는 26 내지 32(CDR-L1), 50 내지 52(CDR-L2), 및 91 내지 96(CDR-L3)으로 넘버링된다. Kabat 및 Chothia 둘 모두의 CDR 정의를 조합함으로써, CDR은 인간 VH 내의 아미노산 잔기 26 내지 35(CDR-H1), 50 내지 65(CDR-H2), 및 95 내지 102(CDR-H3) 및 인간 VL 내의 아미노산 잔기 24 내지 34(CDR-L1), 50 내지 56(CDR-L2), 및 89 내지 97(CDR-L3)로 구성된다. IMGT 하에 VH 내의 CDR 아미노산 잔기는 대략 26 내지 35(CDR1), 51 내지 57(CDR2) 및 93 내지 102(CDR3)로 넘버링되고, VL 내의 CDR 아미노산 잔기는 대략 27 내지 32(CDR1), 50 내지 52(CDR2), 및 89~97(CDR3)("Kabat"에 따른 넘버링)로 넘버링된다. IMGT에 하에서, 항체의 CDR 영역은 IMGT/DomainGap Align 프로그램을 사용하여 결정될 수 있다.

[0080] **병행하여:** 용어 "병행하여"는 정확히 동일한 시간의 치료제(예를 들어, 예방학적 또는 치료학적 제제)의 투여로 제한되지 않으며, 오히려 본 발명의 항원 결합 분자를 포함하는 약제학적 조성물이, 이 분자가 다르게 투여되는 경우보다 증가된 이점을 제공하도록 추가의 치료(들)와 함께 작용할 수 있게 연속적으로 그리고 시간 간격 내에 대상체에게 투여된다는 것을 의미한다.

[0081] **보존적 서열 변형:** 용어 "보존적 서열 변형"은 CD19 결합 분자 또는 이의 성분(예를 들어, CD19 결합 도메인 또

는 Fc 영역)의 결합 특징에 유의미하게 영향을 미치지 않거나 변경시키지 않는 아미노산 변형을 지칭한다. 이러한 보존적 변형에는 아미노산 치환, 부가 및 결실이 포함된다. 변형은 표준 기법, 예컨대 부위 지정 돌연변이유발 및 PCR 매개 돌연변이유발에 의해 결합 분자로 도입될 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 당해 분야에 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타 분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 결합 분자 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있고, 변경된 결합 분자는, 예를 들어, 표적 분자에 대한 결합 및/또는 효과적인 이종이합체화 및/또는 효과기 기능에 대해 시험될 수 있다.

[0082] **디아바디**: 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "디아바디"는 전형적으로 scFv 사슬의 페어링됨으로써 형성되는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 작은 항체 단편을 지칭한다. 각각의 scFv는 동일한 폴리펩티드 사슬에서 경쇄 가변 도메인(VL)에 연결된 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함한다(VH-VL, 여기서 VH는 VL에 대해 N 말단 또는 C 말단임). 동일한 폴리펩티드 사슬 상의 VH 및 VL이 짝을 이루고 항원 결합 도메인을 형성하는 것을 가능하게 하는 링커에 의해 VH 및 VL이 분리되는 전형적인 scFv와 달리, 디아바디는 전형적으로 동일한 사슬 상에서 VH와 VL 간의 페어링을 가능하게 하기에는 너무 짧은 링커를 포함하여, VH 및 VL 도메인이 다른 사슬의 상보성 도메인과 짝을 이루고 2개의 항원 결합 부위를 생성하게 한다. 디아바디는, 예를 들어, EP 404,097; WO 93/11161; 및 문헌[Hollinger *et al.*, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448]에 더 상세하게 기재되어 있다.

[0083] **dsFv**: 용어 "dsFv"는 디설파이드-안정화된 Fv 단편을 지칭한다. dsFv에서, VH 및 VL은 도메인간 디설파이드 결합에 의해 연결된다. 이러한 분자를 생성하기 위해, VH 및 VL의 프레임워크 영역에서 하나의 아미노산은 각각 시스테인으로 돌연변이되고, 결국 안정한 사슬간 디설파이드 결합을 형성한다. 전형적으로, VH에서의 44번 위치 및 VL에서의 100번 위치는 시스테인으로 돌연변이된다. 예를 들어, 문헌[Brinkmann, 2010, Antibody Engineering 181-189, DOI:10.1007/978-3-642-01147-4_14]을 참고한다. dsFv로서 공지된 것은 dsFv(VH 및 VL가 사슬간 디설파이드 결합에 의해 연결되지만 링커 펩티드에 의해서는 연결되지 않는 분자) 또는 scdsFv(VH 및 VL이 링커뿐만 아니라 사슬간 디설파이드 결합에 의해 연결되는 분자)를 둘 다 포함한다.

[0084] **효과기 기능**: 용어 "효과기 기능"은 보통 효과기 분자의 결합에 의해 매개되는, 항원 결합 도메인 이외의 항체 도메인을 통해 결합에 의해 매개되는 항체 분자의 활성을 지칭한다. 효과기 기능은, 예를 들어, 항체에 대한 보체의 C1 구성요소의 결합에 의해 매개되는 보체 매개 효과기 기능을 포함한다. 보체의 활성화는 옵소닌 작용(opsonization) 및 세포 병원균의 용해에서 중요하다. 보체의 활성화는 또한 염증 반응을 자극하며, 자가면역 과민증과 관련될 수도 있다. 효과기 기능은 또한 Fc 수용체(FcR)에 대한 항체의 불변 도메인의 결합 시 촉발될 수 있는 Fc 수용체(FcR) 매개 효과기 기능을 포함한다. 세포 표면 상에서 Fc 수용체에 대한 항체의 결합은 항체-코팅 입자의 탐식(engulfment) 및 파괴, 면역 복합체의 클리어런스(clearance), 살해 세포에 의한 항체-코팅 표적 세포의 용해(항체-의존적 세포-매개 세포독성, 또는 ADCC로 불림), 염증 매개체의 방출, 태반 전달 및 면역글로불린 생성의 제어를 포함하는 다수의 중요하고 다양한 생물학적 반응을 촉발시킨다. 항체의 효과기 기능은 효과기 분자, 예컨대 Fc 수용체 또는 보체 성분에 대한 항체의 친화도를 변경, 예를 들어, 향상 또는 감소시킴으로써 변경될 수 있다. 결합 친화도는 일반적으로 효과기 분자 결합 부위를 변형시킴으로써 변할 것이고, 이 경우에 관심 부위의 위치를 파악하고, 적합한 방법으로 그 부위의 적어도 일부를 변형시키는 데 적절하다. 또한 효과기 분자에 대한 항체 상의 결합 부위의 변경이 전반적인 결합 친화도를 유의하게 변경시킬 필요는 없지만, 비생산적 결합에서와 같이 비효과적인 효과기 메커니즘을 제공하는 상호작용의 기하학적 구조를 변경시킬 수도 있다는 것이 생각된다. 추가로 효과기 기능은 또한 효과기 분자 결합에 직접 연루되지는 않지만, 효과기 기능의 성능에 달리 연루되는 부위를 변형시킴으로써 변경될 수 있을 것으로 예상된다.

[0085] **에피토프**: 에피토프 또는 항원 결정부위는 본 명세서에 기재된 바와 같이 항체 또는 항원 결합 모이어티에 의해 인식되는 항원의 부분이다. 에피토프는 선형 또는 입체형태적일 수 있다.

[0086] **Fab**: 본 명세서에 사용된 바와 같이 "Fab" 또는 "Fab 영역"은 VH, CH1, VL, 및 CL 면역글로불린 도메인을 포함하는 폴리펩티드 영역을 의미한다. 이 용어는 단리된 이 영역, 또는 본 발명의 항원 결합 분자의 맥락에서 이 영역을 지칭할 수 있다.

[0087] Fab 도메인은 VL 도메인에 부착된 CL 도메인과 VH 도메인에 부착된 CH1 도메인의 회합에 의해 형성된다. Fv 영

역을 구성하도록 VH 도메인은 VL 도메인과 쌍을 이루고, 추가로 결합 모듈을 안정화시키도록 CH1 도메인은 CL 도메인과 쌍을 이룬다. 2개의 불변 도메인 사이의 디설파이드 결합은 Fab 도메인을 추가로 안정화시킬 수 있다.

[0088] Fab 영역은 면역글로불린 분자의 단백질 분해 절단에 의해(예를 들어, 효소, 예컨대 파파인을 이용하여) 또는 재조합 발현을 통해 생성될 수 있다. 자연적 면역글로불린 분자에서, Fab는 2개의 상이한 폴리펩티드 사슬의 회합에 의해 형성된다(예를 들어, 하나의 사슬에서의 VH-CH1은 다른 사슬에서의 VL-CL과 회합한다). 단일 사슬 Fab가 또한 본 명세서에서 고려되지만, Fab 영역은 전형적으로 2개의 폴리펩티드 사슬 상에 전형적으로 재조합으로 발현된다.

[0089] **Fc 도메인**: 용어 "Fc 도메인"은 한 쌍의 회합된 Fc 영역을 지칭한다. 2개의 Fc 영역은 이합체화되어 Fc 도메인을 생성한다. Fc 도메인 내의 2개의 Fc 영역은 서로 동일하거나(이러한 Fc 도메인은 본 명세서에서 "Fc 동종이합체"라 칭함), 상이(이러한 Fc 도메인은 본 명세서에서 "Fc 이종이합체"라 칭함)할 수 있다.

[0090] **Fc 영역**: 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "Fc 영역" 또는 "Fc 사슬"은 IgG 분자의 CH2-CH3 도메인을 포함하고, 일부 경우에 힌지를 포함하는 폴리펩티드를 의미한다. 인간 IgG1에 대한 EU 넘버링에서, CH2-CH3 도메인은 아미노산 231 내지 447을 포함하며 힌지는 216 내지 230이다. 따라서, "Fc 영역"의 정의는 (CH2-CH3) 또는 (힌지-CH2-CH3) 둘 다, 또는 이의 단편을 포함한다. 이 맥락에서 "Fc 단편"은 N 말단 및 C 말단 중 어느 하나 또는 둘 다로부터 더 적은 아미노산을 함유할 수 있지만, 일반적으로 크기(예를 들어, 비변성 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피)에 기초하여 표준 방법을 이용하여 검출될 수 있는 것처럼 다른 Fc 영역과 이합체를 형성하는 능력을 여전히 보유한다.

[0091] **Fv**: 용어 "Fv"는 완전한 표적 인식 및 결합 부위를 함유하는 면역글로불린으로부터 유래된 최소 항체 단편을 지칭한다. 이 영역은 팽팽한, 비공유 회합(VH-VL 이합체)에서 하나의 중쇄와 하나의 경쇄 가변 도메인의 이합체로 이루어진다. 이런 입체형태에서 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR이 상호작용하여 VH-VL 이합체 표면 상에서 표적 결합 부위를 정한다. 종종, 6개의 CDR은 항체에 대한 표적 결합 특이성을 부여한다. 그러나, 일부 예에서, 심지어 단일 가변 도메인(또는 표적에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)은 표적을 인식하거나 결합하는 능력을 가질 수 있다. 본 명세서에서의 VH-VL 이합체에 대한 언급은 임의의 특정 입체형태를 부여하는 것으로 의도되지 않는다. 예로서 제한 없이, VH 및 VL은 본 명세서에 기재된 임의의 입체형태에서 함께 절반 항체를 형성할 수 있거나 또는 별개의 절반 항체 상에 각각 존재하고, 별개의 절반 항체가 결합하여, 예를 들어, 본 명세서의 TBM을 형성할 때에 함께 항원 결합도메인을 형성할 수 있다. 단일 폴리펩티드 쇄(예를 들어, scFv) 상에 존재할 때, VH는 VL에 대해 N 말단 또는 C 말단이 된다.

[0092] **절반 항체**: 용어 "절반 항체"는 적어도 하나의 ABM 또는 ABM 쇄를 포함하고, 예를 들어, 디설파이드 브리지 또는 분자 상호작용(예를 들어, Fc 이종이합체 사이의 노브-인-홀(knob-in-hole) 상호작용)을 통해 ABM 또는 ABM 쇄를 포함하는 다른 분자와 회합할 수 있는 분자를 지칭한다. 절반 항체는 하나의 폴리펩티드 사슬 또는 하나 초과의 폴리펩티드 사슬(예를 들어, Fab의 2개의 폴리펩티드 사슬)로 구성될 수 있다. 일 실시형태에서에서, 절반 항체는 Fc 영역을 포함한다.

[0093] 절반 항체의 예는 항체의 중쇄 및 경쇄(예를 들어, IgG 항체)를 포함하는 분자이다. 절반 항체의 다른 예는 VL 도메인 및 CL 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 VH 도메인, CH1 도메인, 힌지 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 분자이고, 여기서 VL 및 VH 도메인은 ABM을 형성한다. 절반 항체의 또 다른 예는 scFv 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는 폴리펩티드이다.

[0094] 절반 항체는 하나 초과의 ABM, 예를 들어, (N 말단에서 C 말단의 순서로) scFv 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 다른 scFv 도메인을 포함하는 절반 항체를 포함할 수 있다.

[0095] 절반 항체는 다른 절반 항체에서 다른 ABM 쇄와 회합할 때 완전한 ABM을 형성하는 ABM 쇄를 포함할 수 있다.

[0096] 따라서, MBM은 하나, 더 전형적으로는 둘, 또는 심지어 둘 초과의 절반 항체를 포함할 수 있고, 절반 항체는 하나 이상의 ABM 또는 ABM 쇄를 포함할 수 있다.

[0097] 일부 MBM에서, 제1 절반 항체는 제2 절반 항체와 회합, 예를 들어, 이종이합체화될 것이다. 다른 MBM에서, 제1 절반 항체는, 예를 들어, 디설파이드 브리지 또는 화학 가교결합을 통해 제2 절반 항체에 공유결합될 것이다. 또 다른 MBM에서, 제1 절반 항체는 공유 부착과 비공유 상호작용 둘 다, 예를 들어, 디설파이드 브리지 및 노브-인-홀 상호작용을 통해 제2 절반 항체와 회합할 것이다.

[0098] 용어 "절반 항체"는 단지 설명적 목적을 위한 것으로 의도되며, 특정 입체형태 또는 제조 방법을 함축하지 않는

다. "제1" 절반 항체, "제2" 절반 항체, "좌측" 절반 항체, "우측" 절반 항체 등으로서 절반 항체의 설명은 단지 편리함 및 설명적 목적을 위한 것이다.

[0099] **6가**: 항원 결합 분자(예를 들어, TBM)와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "6가"라는 용어는 6개의 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다. 본 발명의 6가 TBM은 일반적으로 동일한 항원에 각각 결합하는 항원 결합 도메인의 3개 쌍을 갖지만, 상이한 입체형태(예를 들어, CD19에 결합하는 3개의 항원 결합 도메인, TCR 복합체의 성분에 결합하는 2개의 항원 결합 도메인, 및 CD2 또는 TAA에 결합하는 1개의 항원 결합 도메인, 또는 CD19에 결합하는 3개의 항원 결합 도메인, CD2 또는 TAA에 결합하는 2개의 항원 결합 도메인, 및 TCR 복합체의 성분에 결합하는 1개의 항원 결합 도메인)가 본 발명의 범주 내에 있다. 6가 TBM의 예는 도 1u 내지 도 1v에 개략적으로 도시되어 있다.

[0100] **홀**: 노브-인투-홀의 맥락에서, "홀"은 제1 Fc 사슬의 계면으로부터 오목하고 이에 따라 제2 Fc 사슬의 인접한 상호작용 표면에서 대상 "노브"에 배치 가능한 적어도 하나의 아미노산 측쇄로서, 이를 통해 Fc 이종이합체를 안정화시키고 예를 들어, 이로써 Fc 동종이합체 형성에 비해 Fc 이종이합체 형성이 촉진되도록 하는 적어도 하나의 아미노산 측쇄를 지칭한다

[0101] **숙주 세포 또는 재조합 숙주 세포**: 용어 "숙주 세포" 또는 "재조합 숙주 세포"는, 예를 들어, 이종성 핵산의 도입을 통해 유전자 조작된 세포를 지칭한다. 이러한 용어는 특정 해당 세포뿐만 아니라 이러한 세포의 자손까지 지칭하고자 하는 것으로 이해되어야 한다. 다음 세대에서 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 소정의 변형이 발생할 수 있기 때문에, 이러한 자손이 사실상 모체 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 본 명세서에 사용된 바와 같은 "숙주 세포"라는 용어의 범위 내에 여전히 포함된다. 숙주 세포는 이종성 핵산을 예를 들어, 염색체외 이종성 발현 벡터 상에서 일시적으로 또는, 예를 들어, 숙주 세포 게놈 내로 이종성 핵산의 통합을 통해 안정하게 운반할 수 있다. 항원 결합 분자를 발현시키는 목적을 위해, 숙주 세포는 포유류 유래 또는 포유류 유사 특징의 세포주, 예컨대 원숭이 신장 세포(COS, 예를 들어, COS-1, COS-7), HEK293, 새끼 햄스터 신장(BHK, 예를 들어, BHK21), 중국 햄스터 난소(CHO), NSO, PerC6, BSC-1, 인간 간세포 암종 세포(예를 들어, Hep G2), SP2/0, HeLa, 마딘-다비(Madin-Darby) 소 신장(MDBK), 골수종 및 림프종 세포, 또는 이의 유도체 및/또는 조작된 변이체일 수 있다. 조작된 변이체는, 예를 들어, 글리칸 프로파일 변형된 및/또는 부위 특이적 통합 부위 유도체를 포함한다.

[0102] **인간 항체**: 본 명세서에 사용된 바와 같은 "인간 항체"라는 용어는 프레임워크 영역과 CDR 영역이 둘 다 인간 유래의 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 포함한다. 게다가, 항체가 불변 영역을 함유하면, 불변 영역 또한, 이러한 인간 서열, 예를 들어, 인간 생식선 서열 또는 인간 생식선 서열의 돌연변이된 형태 또는, 예를 들어, 문헌[Knappik *et al.*, 2000, J Mol Biol 296, 57-86]에 기재된 바와 같은 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래된 공통 프레임워크 서열을 함유하는 항체로부터 유래된다. 면역글로불린 가변 도메인, 예를 들어, CDR의 구조 및 위치는 잘 알려진 넘버링 체계, 예를 들어, Kabat 넘버링 체계, Chothia 넘버링 체계, 또는 Kabat와 Chothia의 조합을 이용하여 정의될 수 있다(예를 들어, 문헌[Lazikani *et al.*, 1997, J. Mol. Bio. 273:927 948]; 문헌[Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services]; 문헌[Chothia *et al.*, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917]; 문헌[Chothia *et al.*, 1989, Nature 342:877-883] 참조).

[0103] 인간 항체는 인간 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이, 또는 안정성 또는 제조의 촉진을 위한 보존적 치환)를 포함할 수 있다. 그러나, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 마우스와 같은 다른 포유류 종의 생식세포 계열로부터 유래되는 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체는 포함하지 않고자 한다.

[0104] **인간화된**: 비인간(예를 들어, 뮤린) 항체의 "인간화된" 형태라는 용어는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대부분, 인간화된 항체는 인간 면역글로불린(수용자 항체)으로, 수용자의 초가변 영역으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 능력을 갖는 비인간 종(공여자 항체), 예를 들어, 마우스, 래트, 토끼 또는 비인간 영장류의 초가변 영역으로부터의 잔기로 교체된 것이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 대응하는 비인간 잔기로 대체된다. 게다가, 인간화된 항체는 수용자 항체에서 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능을 더욱 개선하기 위해 만들어진다. 일반적으로, 인간화된 항체는 적어도 하나, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인의 실질적으로 전체를 포함할 것이고, 여기서 초가변 루프의 모두 또는 실질적으로 모두는 비인간 면역글로불린의 초

가변 루프에 대응하고, FR의 모두 또는 실질적으로 모두는 인간 면역글로불린 서열의 초가변 루프이다. 인간화된 항체는 선택적으로 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc), 전형적으로는 인간 면역글로불린의 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 추가적인 상세한 설명을 위해, 문헌[Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-525; Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-329; 및 Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596]을 참조한다. 또한, 다음의 검토 논문 및 이들 내에 인용된 참고문헌을 참조한다: Vaswani and Hamilton, 1998, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115]; Harris, 1995, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038; Hurle and Gross, 1994, Curr. Op. Biotech. 5:428-433.

[0105] **노브:** 노브-인투-홀의 맥락에서, "노브"는 제1 Fc 사슬의 계면으로부터 돌출하고 이에 따라 제2 Fc 사슬과 계면에서 대상 "홀"에 배치 가능한 적어도 하나의 아미노산 측쇄로서, 이를 통해 Fc 이종이합체를 안정화시키고 예를 들어, 이로써 Fc 동종이합체 형성에 비해 Fc 이종이합체 형성이 촉진되도록 하는 적어도 하나의 아미노산 측쇄를 지칭한다.

[0106] **노브 및 홀(또는 노브-인투-홀):** Fc 이종이합체화에 대한 하나의 메커니즘은 일반적으로 "노브 및 홀" 또는 "노브-인-홀" 또는 "노브-인투-홀"로 당해 분야에서 지칭된다. 이들 용어는, 예를 들어, 문헌[Ridgway *et al.*, 1996, Protein Engineering 9(7):617]; 문헌[Atwell *et al.*, 1997, J. Mol. Biol. 270:26]; 및 미국 특허 제8,216,805호에 기재된 바대로 Fc 동종이합체에 비해 Fc 이종이합체의 형성을 선호하도록 입체 영향을 생성하는 아미노산 돌연변이를 지칭한다. 노브-인-홀 돌연변이는, 예를 들어, 섹션 7.4.1.6에 기재된 바와 같이 이종이합체화를 개선하도록 다른 전략과 조합될 수 있다.

[0107] **단클론성 항체:** 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "단클론성 항체"는 동일한 유전자 공급원으로부터 유래된 항체, 항체 단편, 분자(MBM을 포함) 등을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0108] **1가:** 항원 결합 분자와 관련하여 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "1가"는 단일 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다.

[0109] **다중특이성 결합 분자:** 용어 "다중특이성 결합 분자" 또는 "MBM"은 적어도 2개의 항원에 특이적으로 결합하고 2 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 분자를 지칭한다. 항원 결합 도메인은 각각 독립적으로 항체 단편(예를 들어, scFv, Fab, 나노바디), 리간드, 또는 비항체 유래 결합제(예를 들어, 피브로넥틴, 파이노머(Fynomer), DARPin)일 수 있다.

[0110] **돌연변이 또는 변형:** 폴리펩티드의 1차 아미노산 서열의 맥락에서, 용어 "변형" 및 "돌연변이"는 기준 폴리펩티드에 대한 폴리펩티드 서열에서 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실을 지칭한다. 추가적으로, 용어 "변형"은, 예를 들어, (예를 들어, 약물 또는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티의) 화학 접합 또는 번역 후 변형(예를 들어, 글리코실화)에 의한 아미노산 잔기의 변경을 추가로 포함한다.

[0111] **핵산:** 용어 "핵산"은 본 명세서에서 용어 "폴리뉴클레오티드"와 상호교환적으로 사용되며, 단일가닥 또는 이중가닥 형태의 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드 및 이의 중합체를 지칭한다. 이 용어는 합성, 천연 발생, 및 비천연 발생적이고, 기준 핵산과 결합 특성이 유사하며, 기준 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 대사되는, 알려진 뉴클레오티드 유사체 또는 변형된 백본 잔기 또는 연결을 함유하는 핵산을 포함한다. 이러한 유사체의 예는 제한 없이 포스포로티오에이트, 포스포르아미데이트, 메틸 포스포네이트, 키랄-메틸 포스포네이트, 2-O-메틸 리보뉴클레오티드 및 펩티드-핵산(PNA)을 포함한다.

[0112] 달리 명시되지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 이의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어, 축퇴성 코돈 치환) 및 상보적 서열뿐만 아니라 명백하게 표시된 서열을 함축적으로 포함한다. 구체적으로는, 아래에서 상술되는 바와 같이, 축퇴성 코돈 치환은 1개 이상의 선택된(또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합-염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(Batzer *et al.*, 1991, Nucleic Acid Res. 19:5081; Ohtsuka *et al.*, 1985, J. Biol. Chem. 260:2605-2608; 및 Rossolini *et al.*, 1994, Mol. Cell. Probes 8:91-98).

[0113] **작동 가능하게 연결된:** 용어 "작동 가능하게 연결된"은 2개 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드 도메인 또는 핵산(예를 들어, DNA) 분절 사이의 기능적 관계를 지칭한다. 융합 단백질 또는 다른 폴리펩티드와 관련하여, 용어 "작동 가능하게 연결된"은 기능성 폴리펩티드를 생성하기 위해 2개 이상의 아미노산 분절이 연결되는 것을 의미한다. 예를 들어, 항원 결합 분자와 관련하여, 별개의 ABM(또는 ABM의 사슬)은 펩티드 링커 서열을 통해 작동 가능하게 연결될 수 있다. 융합 단백질을 암호화하는 핵산, 예컨대 항원 결합 분자의 폴리펩티드 사슬과 관련하여, "작동 가능하게 연결된"은 두 핵산에 의해 암호화된 아미노산 서열이 틀 내에 남아있도록 두 핵산이 결합되

는 것을 의미한다. 전사 조절과 관련하여, 상기 용어는 전사된 서열에 대한 전사 조절 서열의 기능적 관계를 지칭한다. 예를 들어, 프로모터 또는 인핸서 서열은 적절한 숙주 세포 또는 기타 발현 시스템에서 암호화 서열의 전사를 자극하거나 조절하는 경우 암호화 서열에 작동 가능하게 연결된다.

[0114] **5가**: 항원 결합 분자(예를 들어, TBM)와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "5가"라는 용어는 5개의 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다. 따라서, 본 발명의 5가 TBM은 일반적으로 (a) 동일한 항원에 각각 결합하는 항원 결합 도메인 및 제3 항원에 결합하는 단일 항원 결합 도메인의 2개의 쌍 또는 (b) 동일한 항원에 결합하는 3개의 항원 결합 도메인 및 별개의 항원에 각각 결합하는 2개의 항원 결합 도메인을 가진다. 5가 TBM의 예는 도 1t에 개략적으로 도시되어 있다.

[0115] **폴리펩티드 및 단백질**: 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 이 용어는 자연 발생 아미노산 중합체 및 자연 비발생 아미노산 중합체뿐만 아니라 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공적인 화학적 모방체인 아미노산 중합체를 포함한다. 추가로, 상기 용어는, 예를 들어, 하나 이상의 측쇄 또는 말단의 합성 유도체화, 당화, 페길화(PEGylation), 원순열(circular permutation), 고리화, 다른 분자에 대한 링커, 단백질 또는 단백질 도메인에 대한 융합, 및 펩티드 태그 또는 표지의 첨가에 의해 유도체화된 아미노산 중합체를 포함한다.

[0116] **인식하다**: **본 명세서**에 사용되는 바와 같이 용어 "인식하다"는 에피토프를 발견하고 이와 상호작용하는(예를 들어, 결합하는) ABM을 지칭한다.

[0117] **서열동일성**: 2개의 유사한 서열(예를 들어, 항체 가변 도메인) 간의 서열 동일성은 예컨대, 문헌[Smith, T.F. & Waterman, M.S. (1981) "Comparison Of Biosequences," Adv. Appl. Math. 2:482 [local homology algorithm]; Needleman, S.B. & Wunsch, CD. (1970) "A General Method Applicable To The Search For Similarities In The Amino Acid Sequence Of Two Proteins," J. Mol. Biol.48:443 [homology alignment algorithm], Pearson, W.R. & Lipman, D.J. (1988) "Improved Tools For Biological Sequence Comparison," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 85:2444 [search for similarity method]; 또는 Altschul, S.F. *et al*, 1990, "Basic Local Alignment Search Tool," J. Mol. Biol. 215:403-10]의 것과 같은 알고리즘, "BLAST" 알고리즘(blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi 참조)에 의해서 측정될 수 있다. 임의의 상기 언급된 알고리즘을 이용할 때, (윈도우 길이, 갭 패널티 등에 대한) 디폴트 매개변수를 이용한다. 일 실시형태에서, 서열 동일성은 디폴트 파라미터를 사용하여, BLAST 알고리즘을 사용해서 수행된다.

[0118] 선택적으로, 동일성은 적어도 약 50개의 뉴클레오티드(또는 펩티드 또는 폴리펩티드의 경우에, 적어도 약 10개의 아미노산) 길이의 영역에 걸쳐, 또는 일부 경우에 100개 내지 500개 또는 1000개 이상의 뉴클레오티드(또는 20개, 50개, 200개 이상의 아미노산) 길이의 영역에 걸쳐 결정된다. 일부 실시형태에서, 동일성은 항체의 한정된 도메인, 예를 들어, VH 또는 VL에 대해 결정된다. 달리 기술되지 않는 한, 2개의 서열 사이의 서열 동일성은 2개의 서열 중 더 짧은 것의 전체 길이에 대해 결정된다.

[0119] **단일 사슬 Fab 또는 scFab**: 용어 "단일 사슬 Fab" 및 "scFab"는 VH 및 VL이 서로 회합되고, CH1 및 CL이 서로 회합되도록 항체 중쇄 가변 도메인(VH), 항체 불변 도메인 1(CH1), 항체 경쇄 가변 도메인(VL), 항체 경쇄 불변 도메인(CL) 및 링커를 포함하는 폴리펩티드를 의미한다. 일부 실시형태에서, 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향 하에서 하기 순서 중 하나를 갖는다: a) VH-CH1-링커-VL-CL, b) VL-CL-링커-VH-CH1, c) VH-CL-링커-VL-CH1 또는 d) VL-CH1-링커-VH-CL. 링커는 적어도 30개의 아미노산, 예를 들어, 32 내지 50개의 아미노산의 폴리펩티드일 수 있다. 단일 사슬 Fab는 CL 도메인과 CH1 도메인 사이의 자연 디설파이드 결합을 통해 안정화된다.

[0120] **단일 사슬 Fv 또는 scFv**: 본 명세서에서 사용되는 "단일-쇄 Fv" 또는 "scFv"는 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 항체 단편을 지칭하되, 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 쇄에 존재한다. Fv 폴리펩티드는 VH와 VL 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로 포함할 수 있는데, 이는 scFv가 항원 결합을 위한 목적하는 구조를 형성하는 것을 가능하게 한다. scFv의 검토를 위해, 문헌[Plückthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., 1994, Springer-Verlag, New York, pp. 269-315]을 참조한다.

[0121] **특이적으로 (또는 선택적으로) 결합한다**: 항원 또는 에피토프에 "특이적으로(또는 선택적으로) 결합한다"라는 용어는 단백질 및 다른 생물학의 이질적 집단에서 동족 항원 또는 에피토프의 존재를 결정하는 결합 반응을 지칭한다. 결합 반응은 항체 또는 항체 단편에 의해서 매개될 수 있지만 반드시 이들에 의해서 매개될 필요는 없지만, 또한 부분 7.3에 기재된 임의의 유형의 ABM, 예컨대, 리간드, DARPin 등에 의해서 매개될 수 있다. ABM은

전형적으로 또한 해리 속도 상수(KD)(koff/kon)가 $5\times10^{-2}$M 미만, $10^{-2}$M 미만, $5\times10^{-3}$M 미만, $10^{-3}$M 미만, $5\times10^{-4}$M 미만, $10^{-4}$M 미만, $5\times10^{-5}$M 미만, $10^{-5}$M 미만, $5\times10^{-6}$M 미만, $10^{-6}$M 미만, $5\times10^{-7}$M 미만, $10^{-7}$M 미만, $5\times10^{-8}$M 미만, $10^{-8}$M 미만, $5\times10^{-9}$M 미만, 또는 $10^{-9}$M 미만이고, 비특이적 항원(예를 들어, HSA)에 대한 결합에 대한 친화도보다 적어도 2배 초과인 친화도로 표적 항원에 결합한다. 결합 친화도는 Biacore, SPR 또는 BLI 분석을 이용하여 측정될 수 있다. "특이적으로 결합한다"라는 용어는 종간 반응성을 제외하지 않는다. 예를 들어, 하나의 종으로부터의 항원에 "특이적으로 결합하는" 항원 결합 모듈(예를 들어, 항체의 항원 결합 단편)은 또한 하나 이상의 다른 종에서 해당 항원에 "특이적으로 결합할 수 있다". 따라서, 이러한 종간 반응성은 그 자체가 "특이적" 결합제로서 항원 결합 모듈의 부류를 변경시키지 않는다. 특정 실시형태에서, 인간 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈은 하나 이상의 비인간 포유류 종, 예를 들어, 영장류 종(마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*), 마카카 물라타(*Macaca mulatta*) 및 마카카 네메스트리나(*Macaca nemestrina*) 중 하나 이상을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음) 또는 설치류 종, 예를 들어, 무스 무스쿨러스(*Mus musculus*)와의 종간 반응성을 가진다. 다른 실시형태에서, 항원 결합 모듈은 종간 반응성을 갖지 않는다.

[0122] **대상체:** 용어 "대상체"는 인간 및 비인간 동물을 포함한다. 비인간 동물은 모든 척추동물, 예를 들어, 포유동물 및 비포유동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류, 및 파충류를 포함한다. 언급된 경우를 제외하고, 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.

[0123] **VH 도메인의 탠덤:** 본 명세서에 사용되는 바와 같이 용어 "VH 도메인(또는 VH)의 탠덤"은 항체의 다수의 동일한 VH 도메인으로 이루어진 VH 도메인의 스트링(string)을 지칭한다. 탠덤 말단에서 마지막을 제외하고 VH 도메인 각각은 링커에 의해 또는 링커 없이 다른 VH 도메인의 N 말단에 연결된 이의 C 말단을 가진다. 탠덤은 적어도 2개의 VH 도메인을 가지고, 특정 실시형태에서 항원 결합 분자는 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 VH 도메인을 가진다. VH의 탠덤은 단일 폴리펩티드 사슬로서 만들어질 수 있게 하는 링커(예를 들어, 섹션 7.4.3에 기재된 바와 같음)로 또는 링커 없이 재조합 방법을 이용하여 목적하는 순서로 각각의 VH 도메인의 암호화 핵산을 결합함으로써 생성될 수 있다. 탠덤에서 제1 VH 도메인의 N 말단은 탠덤의 N 말단으로서 정해지는 한편, 탠덤에서 마지막 VH 도메인의 C 말단은 탠덤의 C 말단으로서 정해진다.

[0124] **VL 도메인의 탠덤:** 본 명세서에 사용되는 바와 같이 용어 "VL 도메인(또는 VL)의 탠덤"은 항체의 다수의 동일한 VL 도메인으로 이루어진 VL 도메인의 스트링을 지칭한다. 탠덤 말단에서 마지막 하나를 제외하고 VL 도메인 각각은 링커에 의해 또는 링커 없이 다른 VL의 N 말단에 연결된 이의 C 말단을 가진다. 탠덤은 적어도 2개의 VL 도메인을 가지고, 특정 실시형태에서 항원 결합 분자는 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 VL 도메인을 가진다. VL의 탠덤은 단일 폴리펩티드 사슬로서 만들어질 수 있게 하는 링커(예를 들어, 섹션 7.4.3에 기재된 바와 같음)로 또는 링커 없이 재조합 방법을 이용하여 목적하는 순서로 각각의 VL 도메인의 암호화 핵산을 결합함으로써 생성될 수 있다. 탠덤에서 제1 VL 도메인의 N 말단은 탠덤의 N 말단으로서 정해지는 한편, 탠덤에서 마지막 VL 도메인의 C 말단은 탠덤의 C 말단으로서 정해진다.

[0125] **표적 항원: 본 명세서**에 사용되는 바와 같이 "표적 항원"은 항원 결합 도메인에 의해 비공유로, 가역적으로 그리고 특이적으로 결합한 분자를 지칭한다.

[0126] **4가:** 항원 결합 분자(예를 들어, BBM 또는 TBM)와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "4가"라는 용어는 4개의 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다. 본 발명의 4가 TBM은 일반적으로 동일한 항원(예를 들어, CD19)에 결합하는 2개의 항원 결합 도메인 및 별개의 항원(예를 들어, TCR 복합체의 성분 및 CD2 또는 TAA)에 각각 결합하는 2개의 항원 결합 도메인을 갖는다. 4가 BBM의 예는 도 1aa 내지 도 1ah에 개략적으로 제시되어 있고, 4가 TBM의 예는 도 2q 내지 도 2s에 개략적으로 도시되어 있다.

[0127] **치료적 유효량:** "치료적 유효량"은 요망되는 치료 결과를 달성하는 데, 필요한 투여량에서 그리고 필요한 기간 동안, 효과적인 양을 지칭한다.

[0128] **치료하다, 치료, 치료하는: 본 명세서**에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 질환 또는 장애(예를 들어, 증식성 장애)의 진행, 중증도 및/또는 지속 기간의 감소 또는 개선, 또는 본 발명의 하나 이상의 CD19 결합 분자의 투여로부터 얻은 장애의 하나 이상의 증상(예를 들어, 하나 이상의 식별가능한 증상)의 개선을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 환자가 반드시 식별할 수 있는 것은 아닌 장애, 예컨대 종양의 성장의 적어도 하나의 측정가능한 물리적 매개변수의 개선을 지칭한다. 다른 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은, 예를 들어, 식별 가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로, 예를 들어, 물리적 매개변수의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 다에 의해, 장애의 진행을 억제

하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 종양 크기 또는 암 세포 수의 감소 또는 안정화를 지칭할 수 있다.

[0129] **삼중특이성 결합 분자:** 용어 "삼중특이성 결합 분자" 또는 "TBM"은 3개의 항원에 특이적으로 결합하고 3개 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 분자를 지칭한다. 본 발명의 TBM은 CD19에 특이적인 적어도 하나의 항원 결합 도메인, TCR 복합체의 성분에 특이적인 적어도 하나의 항원 결합 도메인, 및 CD2 또는 TAA에 특이적인 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함한다. 항원 결합 도메인은 각각 독립적으로 항체 단편(예를 들어, scFv, Fab, 나노바디), 리간드, 또는 비항체 유래 결합제(예를 들어, 피브로넥틴, 파이노머(Fynomer), DARPin)일 수 있다. 대표적인 TBM은 도 1에 예시되어 있다. TBM은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 심지어 더 많은 폴리펩티드 사슬을 포함할 수 있다. 예를 들어, 도 1m에 예시된 TBM은 하나의 단일 폴리펩티드 쇄에 ABM 링커에 의해 연결되는 3개의 scFv를 포함하는 단일 폴리펩티드 쇄를 포함한다. 도 1k에 예시되는 TBM은, 특히, Fc 도메인에 의해 연결되는 3개의 scFv를 포함하는 2개의 폴리펩티드 쇄를 포함한다. 도 1j에 예시되는 TBM은, scFv, 리간드, 및 특히, Fc 도메인에 의해 연결되는 Fab를 형성하는 3개의 폴리펩티드 쇄를 포함한다. 도 1c에 예시되는 TBM은, 특히, Fc 도메인에 의해 연결된 3개의 Fab를 형성하는 4개의 폴리펩티드 쇄를 포함한다. 도 1u에 예시되는 TBM은, 특히, Fc 도메인에 의해 연결된 4개의 Fab 및 2개의 scFv를 형성하는 6개의 폴리펩티드 쇄를 포함한다.

[0130] **3가:** 항원 결합 분자(예를 들어, MBM)와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "3가"라는 용어는 3개의 항원 결합 도메인을 갖는 항원 결합 분자를 지칭한다. 본 발명의 MBM은 전형적으로 이중특이성 또는 삼중특이성이다. 이중특이성 BBM은 CD19 및 TCR 복합체의 성분에 특이적으로 결합한다. 삼중특이성 TBM은 CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA에 특이적으로 결합한다. 따라서, 3가 BBM은 3개의 항원 결합 도메인을 갖고, 이들 중 2개는 CD19에 결합하고, 이들 중 1개는 TCR의 성분에 결합하거나, 또는 그 반대의 경우도 마찬가지이다. TBM은 상이한 항원에 각각 결합하는 적어도 3개의 항원 결합 도메인을 갖는다. 3가 BBM의 예는 도 1g 내지 도 1z에 개략적으로 제시되어 있고, 3가 TBM의 예는 도 2b 내지 도 2v에 개략적으로 도시되어 있다.

[0131] **종양:** 용어 "종양"은 본 명세서에서 용어 "암"과 상호 호환적으로 사용되며, 예를 들어, 용어 둘 다는 고체 및 액체, 예를 들어, 미만성 또는 순환성 종양을 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "암" 또는 "종양"은 악성뿐만 아니라 전악성 암 및 종양을 포함한다.

[0132] **종양 관련 항원:** 용어 "종양 관련 항원" 또는 "TAA"는 전체적으로 또는 단편(예를 들어, MHC/펩티드)으로서 암 세포의 표면 상에서 발현되고, 약리학적 제제의 암 세포에 대한 우선적 표적화에 유용한 분자(전형적으로 단백질, 탄수화물 또는 지질)를 지칭한다. 일부 실시형태에서, TAA는 정상 세포 및 암 세포에 의해 발현되는 마커, 예를 들어, 계통 마커, 예를 들어, B 세포 상의 CD19이다. 일부 실시형태에서, TAA는 정상 세포와 비교하여 암 세포에서 과발현되는, 예를 들어, 정상 세포와 비교하여 1배 과발현, 2배 과발현, 3배 과발현되거나 그 이상으로 과발현되는 세포 표면 분자이다. 일부 실시형태에서, TAA는 암 세포에서 부적절하게 합성된 세포 표면 분자, 예를 들어, 정상 세포 상에서 발현되는 분자와 비교하여 결실, 부가 또는 돌연변이를 함유하는 분자이다. 일부 실시형태에서, TAA는 암 세포의 세포 표면 상에서만 전체적으로 또는 단편(예를 들어, MHC/펩티드)으로서 발현될 것이고, 정상 세포의 표면 상에서는 합성되거나 발현되지 않을 것이다. 따라서, 용어 "TAA"는 때때로 종양 특이적 항원("TSA")으로서 지칭되는, 암 세포에 특이적인 항원을 포함한다. CD19는 종양 관련 항원의 특징을 갖지만, 용어 "종양 관련 항원" 및 "TAA"는 본 발명 전체에 걸쳐 CD19 이외의 분자를 지칭하는 데 사용된다.

[0133] **가변 영역:** 본 명세서에 사용되는 바와 같이 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 각각 카파, 람다, 및 중쇄 면역글로불린 유전자좌를 구성하는 Vκ, Vλ, 및/또는 VH 유전자 중 임의의 것에 의해 실질적으로 암호화되는 하나 이상의 Ig 도메인을 포함하고, 항원 특이성을 부여하는 CDR을 함유하는 면역글로불린의 영역을 의미한다. "가변 중쇄 도메인"은 "가변 경쇄 도메인"과 쌍을 지어 항원 결합 도메인("ABD") 또는 항원 결합 모듈("ABM")을 형성할 수 있다. 또한, 각각의 가변 도메인은 아미노 말단에서 카복시 말단으로 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4의 순서로 배열된 3개의 초가변 영역("상보성 결정 영역", "CDR")(가변 중쇄 도메인에 대해 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 및 가변 경쇄 도메인에 대해 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3) 및 4개의 프레임워크(FR) 영역을 포함한다.

[0134] **벡터:** 용어 "벡터"는 폴리뉴클레오티드 분자가 연결된 다른 폴리뉴클레오티드를 수송할 수 있는 폴리뉴클레오티드 분자를 지칭하고자 한다. 하나의 유형의 벡터가 "플라스미드"이며, 이는 추가의 DNA 분절이 결찰될 수 있는 원형의 이중 가닥 DNA 루프를 지칭한다. 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터이며, 여기서 추가의 DNA 분절은 바이러스 게놈에 결찰될 수 있다. 소정의 벡터는 이들 벡터(예를 들어, 박테리아 복제 기점을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유류 벡터)가 도입된 숙주 세포 내에서 자율 복제할 수 있다. 다른 벡터(예를 들어, 비에피솜 포유류 벡터)는 숙주 세포 내에 도입 시 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있고, 이로써 숙주 게놈과 함께

복제된다. 게다가, 소정의 벡터는 이들 벡터가 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본 명세서에서 "재조합 발현 벡터"(또는 간단히, "발현 벡터")로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기법에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드 형태로 존재한다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는, 플라스미드가 가장 보편적으로 사용되는 형태의 벡터이므로, 상호호환적으로 사용될 수 있다. 그러나, 본 발명은 동등한 기능의 역할을 하는 이러한 다른 형태의 발현 벡터, 예컨대 바이러스 벡터(예컨대, 복제 결함성 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노 연관 바이러스)를 포함하고자 한다.

[0135] **VH**: 용어 "VH"는 Fv, scFv, dsFv 또는 Fab의 중쇄를 포함하는 항체의 면역글로불린 중쇄의 가변 영역을 지칭한다.

[0136] **VL**: 용어 "VL"은 Fv, scFv, dsFv 또는 Fab의 경쇄를 포함하는 면역글로불린 경쇄의 가변 영역을 지칭한다.

[0137] **VH-VL 또는 VH-VL 쌍**: VH-VL 쌍에 대해, 동일한 폴리펩티드 사슬 상에서 또는 상이한 폴리펩티드 사슬 상에서, 용어 "VH-VL" 및 "VH-VL 쌍"은 편리함을 위해 사용되며, 문맥에서 달리 표시되지 않는 한, 임의의 특정 배향을 전하는 것으로 본다. 따라서, "VH-VL" 또는 "VH-VL 쌍"을 포함하는 scFv는 임의의 배향에서 VH 및 VL 도메인, 예를 들어, VL에 대해 N 말단에 VH 또는 VH에 대해 N 말단에 VL을 가질 수 있다.

[0138] **7.2. CD19 결합 분자**

[0139] 일 양태에서, 본 발명은 인간 CD19에 결합하는 단일특이성 및 다중특이성 분자를 포함하는 CD19 결합 분자를 제공한다. 전형적으로, 본 개시내용의 CD19 결합 분자는 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 갖는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0140] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 단일특이성 결합 분자이다. 예를 들어, 단일특이성 결합 분자는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2 또는 단일 도메인 항체(SDAB)일 수 있다. 다른 실시형태에서, CD19 결합 분자는 다중특이성(예를 들어, 이중특이성) CD19 결합 분자(예를 들어, 이중특이성 항체)이다.

[0141] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 키메라 또는 인간화된 단클론성 항체이다. 키메라 및/또는 인간화 항체는 비-인간 대상체에서 생성되거나 비-인간 항체 유전자의 발현으로부터 유래된 항체에 대한 인간 환자에 의한 면역 반응을 최소화하도록 조작될 수 있다. 키메라 항체는 비-인간 동물 항체 가변 영역 및 인간 항체 불변 영역을 포함한다. 이러한 항체는 원래의 단클론성 항체의 에피토르 결합 특이성을 보유하지만, 인간에게 투여될 때 덜 면역원성이고, 따라서 환자에 의해 아마도 더 관용성일 수 있다. 예를 들어, 마우스 항체(예를 들어, 마우스 단클론성 항체)의 경쇄(들)의 가변 영역의 하나 또는 모두(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개) 및/또는 가변 영역 중쇄(들)의 하나 또는 모두(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)는 각각 인간 불변 영역, 예컨대, 제한 없이 IgG1 인간 불변 영역에 연결될 수 있다. 키메라 단클론성 항체는 공지된 재조합 DNA 기법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 비인간 항체 분자의 불변 영역을 암호화하는 유전자는 인간 불변 영역을 암호화하는 유전자로 치환될 수 있다(Robinson 등의 PCT 특허 공보 PCT/US86/02269호; Akira 등의 유럽 특허 출원 184,187호; 또는 문헌 [Taniguchi, M., European Patent Application 171,496] 참조). 또한, 키메라 항체를 생성하는 데 사용될 수 있는 다른 적합한 기술이 예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호; 미국 특허 제4,978,775호; 미국 특허 제4,975,369호; 및 미국 특허 제4,816,397호에 기재되어 있다.

[0142] 본 발명의 키메라 또는 인간화된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 뮤린 단클론성 항체의 서열을 기초로 하여 제조될 수 있다. 중쇄 및 경쇄 면역글로불린을 암호화하는 DNA는 관심 뮤린 하이브리도마로부터 수득되고, 표준 분자 생물학 기법을 이용하여 비뮤린(예를 들어, 인간) 면역글로불린 서열을 함유하도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 키메라 항체를 생성하기 위해, 뮤린 가변 영역은 공지된 방법을 사용하여 인간 불변 영역에 연결될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호(Cabilly 등) 참조). 인간화된 항체를 생성하기 위해, 뮤린 CDR 영역은 알려진 방법을 이용하여 인간 프레임워크 내로 삽입될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,225,539호(Winter), 및 미국 특허 제5,530,101호; 미국 특허 제5,585,089호; 미국 특허 제5,693,762호 및 미국 특허 제6180370호(Queen 등)를 참조한다.

[0143] 인간화 항체는 CDR-그라프팅(예를 들어, 유럽 특허 제239,400호; 국제 공개 제91/09967호; 및 미국 특허 제5,225,539호, 제5,530,101호 및 제5,585,089호), 베니어링 또는 재표면화(예를 들어, 유럽 특허 제592,106호

및 제519,596호; 문헌[Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498]; 문헌[Studnicka *et al.*, 1994, Protein Engineering, 7(6):805-814]; 및 문헌[Roguska *et al.*, 1994, PNAS, 91:969-973] 참조), 쇄 셔플링(예를 들어, 미국 특허 제5,565,332호 참조), 및 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2005/0042664호, 미국 특허 출원 공개 제2005/0048617호, 미국 특허 제6,407,213호, 미국 특허 제5,766,886호, 국제 공개 제9317105호, 문헌[Tan *et al.*, J. Immunol., 169:1119-25 (2002), Caldas et al., Protein Eng., 13(5):353-60 (2000), Morea *et al.*, Methods, 20(3):267-79 (2000), Baca *et al.*, J. Biol. Chem., 272(16):10678-84 (1997), Roguska *et al.*, Protein Eng., 9(10):895-904 (1996), Couto *et al.*, Cancer Res., 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995), Couto *et al.*, Cancer Res., 55(8):1717-22 (1995), Sandhu J S, Gene, 150(2):409-10 (1994), 및 Pedersen *et al.*, J. Mol. Biol., 235(3):959-73 (1994)]에 개시된 기법을 포함하는 다양한 공지된 기법을 이용하여 제조될 수 있다. 종종, 프레임워크 영역 내의 프레임워크 잔기는 항원 결합을 변경하기 위해, 예를 들어, 개선하기 위해 CDR 공여체 항체로부터의 상응하는 잔기로 치환된다. 이 프레임워크 치환, 예를 들어, 보존적 치환은 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 항원 결합에 중요한 프레임워크 잔기를 확인하기 위한 CDR과 프레임워크 잔기의 상호작용의 모델링 및 특정한 위치에서 비통상적인 프레임워크 잔기를 확인하기 위한 서열 비교에 의해 확인된다(예를 들어, Queen 등의 미국 특허 제5,585,089호; 및 문헌[Riechmann *et al.*, 1988, Nature, 332:323]).

[0144] 본 명세서에 제공된 바와 같이, 인간화 항체 또는 항체 단편은 비인간 면역글로불린 분자로부터의 하나 이상의 CDR 및 프레임워크 영역을 포함할 수 있으며, 여기서 프레임워크를 구성하는 아미노산 잔기는 완전히 또는 대부분 인간 생식세포 계열로부터 유래된다. 항체 또는 항체 단편의 인간화를 위한 다수의 기법은 잘 알려져 있고, 설치류 CDR 또는 CDR 서열로 인간 항체의 상응하는 서열을 치환함으로써, 즉 CDR-그라프팅(유럽 특허 제239,400호; 국제 공개 제91/09967호; 및 미국 특허 제4,816,567호; 제6,331,415호; 제5,225,539호; 제5,530,101호; 제5,585,089호; 제6,548,640호)에 의해 본질적으로 윈터(Winter)와 그의 동료들의 방법에 따라 수행될 수 있다(Jones *et al.*, Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen *et al.*, Science, 239:1534-1536 (1988)). 이러한 인간화 항체 및 항체 단편에서, 무손상 인간 가변 도메인보다 실질적으로 더 작은 것이 비인간 종으로부터의 상응하는 서열에 의해 치환되었다. 인간화 항체는 종종 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 프레임워크(FR) 잔기가 설치류 항체의 유사한 부위로부터의 잔기에 의해 치환된 인간 항체이다. 항체 및 항체 단편의 인간화는 또한, 베니어링 또는 재표면화(유럽 특허 제592,106호; 유럽 특허 제519,596호; 문헌[Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498]; 문헌[Studnicka *et al.*, Protein Engineering, 7(6):805-814 (1994)]; 및 문헌[Roguska *et al.*, PNAS, 91:969-973 (1994)]) 또는 쇄 셔플링(미국 특허 제5,565,332호)에 의해 달성될 수 있다.

[0145] 인간화 항체의 제조에 사용되는 인간 가변 도메인(경쇄 및 중쇄 둘 다)의 선택은 항원성을 감소시키기 위한 것이다. 소위 "최적-피트" 방법에 따라, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열은 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝된다. 그런 다음, 설치류의 서열과 가장 가까운 인간 서열이 인간화 항체를 위한 인간 프레임워크(FR)로서 수용된다(Sims *et al.*, J. Immunol., 151:2296 (1993); Chothia *et al.*, J. Mol. Biol., 196:901 (1987)). 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정한 하위그룹의 모든 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 특정한 프레임워크를 사용한다. 동일한 프레임워크가 몇몇의 상이한 인간화 항체에 대해 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Nicholson *et al.* Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997); Carter *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); Presta *et al.*, J. Immunol., 151:2623 (1993)] 참조). 일부 실시형태에서, 중쇄 가변 영역의 프레임워크 영역, 예를 들어, 4개 전부의 프레임워크 영역은 VH4_4-59 생식세포 계열 서열로부터 유래된다. 일 실시형태에서, 프레임워크 영역은, 예를 들어, 상응하는 뮤린 서열에서의 아미노산으로부터의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 변형, 예를 들어, 치환, 예를 들어, 보존적 치환을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 경쇄 가변 영역의 프레임워크 영역, 예를 들어, 4개 전부의 프레임워크 영역은 VK3_1.25 생식세포 계열 서열로부터 유래된다. 일 실시형태에서, 프레임워크 영역은, 예를 들어, 상응하는 뮤린 서열에서의 아미노산으로부터의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 변형, 예를 들어, 치환, 예를 들어, 보존적 치환을 포함할 수 있다.

[0146] 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 특정 생식선 중쇄 면역글로불린으로부터의 중쇄 가변 영역 및/또는 특정 생식선 경쇄 면역글로불린 유전자로부터의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예를 들어, 이러한 항체는 특정 생식선 서열"의 산물"이거나 "이로부터 유래된" 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 인간 항체를 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다. 인간 생식선 면역글로불린 서열"의 산물"이거나 "이로부터 유래된" 인간 항체는, 이러한 인간 항체의 아미노산 서열을 인간 생식선 면역글로불린의 아미노산 서열과 비교하고, (본 명세서에 개략된 방법을 이용하여) 서열에서 인간 항체의 서열에 최근접(즉, 가장 큰 동일성 %)인 인간 생식선 면역글로불린 서열을 선별함으로써 그와 같이 식별될 수 있다. 특정 인간 생식선 면역글로불린 서열"의 산물"이거나 "이로부터 유래

된" 인간 항체는, 예를 들어, 자연 발생적 체세포 돌연변이, 또는 부위 특이적 돌연변이의 의도적 도입으로 인해, 생식선 서열과 비교하여 아미노산 차이를 함유할 수 있다. 그러나, 인간화 항체는 전형적으로 인간 생식선 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 아미노산 서열이 적어도 90% 동일하고, 다른 종의 생식선 면역글로불린 아미노산 서열(예를 들어, 뮤린 생식선 서열)과 비교할 때 항체를 인간 서열로부터 유래된 것으로 확인시키는 아미노산 잔기를 함유한다. 소정의 경우에, 인간화 항체는 생식선 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 아미노산 서열이 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%, 또는 심지어 적어도 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일할 수 있다. 전형적으로 특정 인간 생식선 서열로부터 유래된 인간화 항체는 인간 생식선 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 10개 이하 내지 20개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 것이다(본 명세서에서의 임의의 왜곡, pI 및 절제 변이체의 도입 전임; 즉, 변이체의 수는 본 발명의 변이체의 도입 전에 일반적으로 적음). 소정의 경우에, 인간화 항체는 생식선 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 5개 이하, 또는 심지어 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 수 있다(다시 한번, 본 명세서에서의 임의의 왜곡, pI 및 절제 변이체의 도입 전임; 즉, 변이체의 수는 본 발명의 변이체의 도입 전에 일반적으로 적음).

[0147] 일 실시형태에서, 모 항체는 친화도 성숙되었다. 예를 들어, USSN 11/004,590호에 기술된 바와 같이, 구조 기반 방법이 인간화 및 친화성 성숙에 사용될 수 있다. 문헌[Wu *et al.*, 1999, J. Mol. Biol. 294:151-162; Baca *et al.*,1997, J.Biol. Chem. 272(16):10678-10684; Rosok *et al.*,1996, J.Biol. Chem. 271(37): 22611-22618; Rader *et al.*,1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915; Krauss *et al.*,2003, Protein Engineering 16(10):753-759]에 기재된 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 선택 기반 방법이 항체 가변 영역을 인간화 및/또는 친화성 성숙시키기 위해서 사용될 수 있다. 비제한적인 예로서 USSN 09/810,510호; 문헌[Tan et al., 2002, J. Immunol. 169:1119-1125]; 문헌[De Pascalis *et al.*, 2002, J. Immunol. 169:3076-3084]에 기재된 방법을 포함하는 다른 인간화 방법은 CDR의 오직 일부의 그라프팅을 수반할 수 있다.

[0148] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 Fab인 ABM을 포함한다. Fab 도메인은 효소, 예컨대 파파인을 이용하여, 또는 재조합 발현을 통해 면역글로불린 분자의 단백질 분해 절단에 의해 생성될 수 있다. Fab 도메인은 전형적으로 VL 도메인에 부착된 CL 도메인과 쌍을 이루는 VH 도메인에 부착된 CH1 도메인을 포함한다. 야생형 면역글로불린에서, Fv 영역을 구성하도록 VH 도메인은 VL 도메인과 쌍을 이루고, 추가로 결합 모듈을 안정화시키도록 CH1 도메인은 CL 도메인과 쌍을 이룬다. 2개의 불변 도메인 사이의 디설파이드 결합은 Fab 도메인을 추가로 안정화시킬 수 있다.

[0149] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 scFab인 ABM을 포함한다. 일 실시형태에서, scFab 단편에서의 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향으로 a) VH-CH1-링커-VL-CL, 또는 b) VL-CL-링커-VH-CH1의 순서 중 하나를 갖는다. 일부 경우에, VL-CL-링커-VH-CH1을 사용한다.

[0150] 다른 실시형태에서, scFab 단편에서의 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향으로 a) VH-CL-링커-VL-CH1 또는 b) VL-CH1-링커-VH-CL의 순서 중 하나를 갖는다.

[0151] 선택적으로 scFab 단편에서, CL-도메인과 CH1 도메인 사이의 천연 디설파이드 결합에 추가적으로, 또한 항체 중쇄 가변 도메인(VH) 및 항체 경쇄 가변 도메인(VL)은 하기 위치 사이에 디설파이드 결합의 도입의 의해 안정화된 디설파이드이다: i) 중쇄 가변 도메인 44번 위치와 경쇄 가변 도메인 100번 위치, ii) 중쇄 가변 도메인 105번 위치와 경쇄 가변 도메인 43번 위치, 또는 iii) 중쇄 가변 도메인 101번 위치와 경쇄 가변 도메인 100번 위치(Kabat의 EU 인덱스에 따른 넘버링).

[0152] scFab 단편의 이러한 추가의 디설파이드 안정화는 단일 사슬 Fab 단편의 가변 도메인 VH와 VL 사이의 디설파이드 결합의 도입에 의해 달성된다. 단일 사슬 Fv에 대한 안정화를 위해서 비자연 디설파이드 브리지를 도입하기 위한 기술은, 예를 들어, WO 94/029350, 문헌[Rajagopal *et al.*, 1997, Prot. Engin. 10:1453-59; Kobayashi *et al.*, 1998, Nuclear Medicine & Biology, 25:387-393; 및 Schmidt, *et al.*, 1999, Oncogene 18:1711-1721]에 기재되어 있다. 일 실시형태에서, scFab 단편의 가변 도메인 사이의 선택적 디설파이드 결합은 중쇄 가변 도메인 44번 위치와 경쇄 가변 도메인 100번 위치 사이에 있다. 일 실시형태에서, scFab 단편의 가변 도메인 사이의 선택적 디설파이드 결합은 중쇄 가변 도메인 105번 위치와 경쇄 가변 도메인 43번 위치(Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링) 사이에 있다.

[0153] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 scFv인 ABM을 포함한다. 단일 사슬 Fv 항체 단편은 단일 폴리펩티드 사슬에서 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하고, 단일 사슬 폴리펩티드로서 발현될 수 있으며, 이것이 유래된 무손상 항체의 특이성을 보유한다. 일반적으로, scFv 폴리펩티드는 VH와 VL 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로

포함하는데, 이는 scFv가 표적 결합을 위한 목적하는 구조를 형성하는 것을 가능하게 한다. scFV의 VH 및 VL 사슬을 연결하는 데 적합한 링커의 예는 섹션 7.4.3에서 확인되는 ABM 링커, 예를 들어, L1 내지 L58로 지정된 임의의 링커이다.

[0154] 달리 기술되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같이 scFv는, 예를 들어, 폴리펩티드의 N 말단 및 C 말단과 관련하여, VL 및 VH 가변 영역을 임의의 순서로 가질 수 있고, scFv는 VL-링커-VH를 포함할 수 있거나 VH-링커-VL을 포함할 수 있다.

[0155] scFv-암호화 핵산을 생성하기 위해, VH 및 VL 서열이 인접한 단일 사슬 단백질로서 발현될 수 있도록, VH 및 VL-암호화 DNA 단편은 링커를 암호화하는, 예를 들어, 섹션 7.4.3에 기재된 임의의 링커(예컨대, 아미노산 서열 $(Gly4^{\sim}Ser)3$ (서열번호 53))를 암호화하는 다른 단편에 작동 가능하게 연결되며, VL 및 VH 영역은 가요성 링커에 의해 결합된다(예를 들어, 문헌[Bird *et al*., 1988, Science 242:423-426]; Huston *et al*., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty *et al*., 1990, Nature 348:552-554] 참조).

[0156] CD19 결합 분자는 또한 Fv, dsFv, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인(나노바디로도 불림)인 ABM을 포함할 수 있다.

[0157] CD19 결합 분자는 CD19에 대해 충분한 친화도를 나타내는 단일 VH 또는 VL 도메인으로 이루어진 단일 도메인 항체를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 단일 도메인 항체는 낙타 VHH 도메인이다(예를 들어, 문헌[Riechmann, 1999, Journal of Immunological Methods 231:25-38]; WO 94/04678 참조).

[0158] 표 1A 및 표 1B(총체적으로 "표 1")는 CD19 결합 분자에 포함될 수 있는 예시적인 CD19 결합 서열의 서열을 열거한다. 표 1A에 기재된 서열은 CD19 항체 NEG258을 기반으로 한다.

[0159] [표 1A]

**표 1A**
**NEG258 기반 결합제 서열**

| 사슬 | 부분 | 서열 | 서열번호 |
|---|---|---|---|
| NEG258_VH | CDR-H1 (조합) | GYTFTTYWIQ | 1 |
| | CDR-H2 (조합) | AVYPGDADTRYTQKFQG | 2 |
| | CDR-H3 (조합) | DAGLEYYALDY | 3 |
| | CDR-H1(Kabat) | TYWIQ | 4 |
| | CDR-H2(Kabat) | AVYPGDADTRYTQKFQG | 5 |
| | CDR-H3(Kabat) | DAGLEYYALDY | 6 |
| | CDR-H1(Chothia) | GYTFTTY | 7 |
| | CDR-H2 (Chothia) | YPGDAD | 8 |
| | CDR-H3 (Chothia) | DAGLEYYALDY | 9 |
| | CDR-H1 (IMGT) | GYTFTTYW | 10 |
| | CDR-H2(IMGT) | VYPGDADT | 11 |
| | CDR-H3(IMGT) | GRDAGLEYYALDY | 12 |
| | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVT VSS | 13 |
| NEG258_VL | CDR-L1 (조합) | RASQDVGTAVA | 14 |
| | CDR-L2 (조합) | WASTRHT | 15 |
| | CDR-L3 (조합) | QQYANFPLYT | 16 |
| | CDR-L1(Kabat) | RASQDVGTAVA | 17 |
| | CDR-L2(Kabat) | WASTRHT | 18 |
| | CDR-L3(Kabat) | QQYANFPLYT | 19 |
| | CDR-L1 (Chothia) | SQDVGTA | 20 |
| | CDR-L2 (Chothia) | WAS | 21 |
| | CDR-L3 (Chothia) | YANFPLY | 22 |
| | CDR-L1(IMGT) | QDVGTA | 23 |
| | CDR-L2(IMGT) | WAS | 24 |
| | CDR-L3(IMGT) | QQYANFPLYT | 25 |
| | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIK | 26 |

[0160]

[0161] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표 1A에 기재된 NEG258의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열을 포함한다. CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열은 Kabat(각각 서열번호 17 내지 19 및 4 내지 6), Chothia(각각 서열번호 20 내지 22 및 7 내지 9), 또는 IMGT(각각 서열번호 23 내지 25 및 10 내지 12), 또는 조합된 Chothia와 Kabat CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열(각각 서열번호 14 내지 16 및 1 내지 3)에 의해 정의될 수 있다. CD19 결합 분자는 또한 표 1A에 기재된 항-CD19 항체 NEG258의 경쇄 가변 서열(서열번호 26) 및/또는 중쇄 가변 서열(서열번호 13)을 포함할 수 있다.

[0162] 표 1B에 기재된 서열은 CD19 항체 NEG218을 기반으로 한다.

[0163] [표 1B]

| NEG218 기반 서열 | | | |
|---|---|---|---|
| 사슬 | 부분 | 서열 | 서열번호 |
| NEG218_VH | CDR-H1 (조합) | GYSFTNYWMN | 27 |
| | CDR-H2 (조합) | MIHPSDSEIRLNQKFQG | 28 |
| | CDR-H3 (조합) | WYYLSSPMDY | 29 |
| | CDR-H1(Kabat) | NYWMN | 30 |
| | CDR-H2(Kabat) | MIHPSDSEIRLNQKFQG | 31 |
| | CDR-H3(Kabat) | WYYLSSPMDY | 32 |
| | CDR-H1(Chothia) | GYSFTNY | 33 |
| | CDR-H2 (Chothia) | HPSDSE | 34 |
| | CDR-H3 (Chothia) | WYYLSSPMDY | 35 |
| | CDR-H1 (IMGT) | GYSFTNYW | 36 |
| | CDR-H2(IMGT) | IHPSDSEI | 37 |
| | CDR-H3(IMGT) | SRWYYLSSPMDY | 38 |
| | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNWVRQ MPGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVDKSIGTA YMQWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTV SS | 39 |
| NEG218_VL | CDR-L1 (조합) | RASQDVGTAVA | 40 |
| | CDR-L2 (조합) | WASTRHT | 41 |
| | CDR-L3 표 1B(조합) | QQYSSYPYT | 42 |
| | CDR-L1(Kabat) | RASQDVGTAVA | 43 |
| | CDR-L2(Kabat) | WASTRHT | 44 |
| | CDR-L3(Kabat) | QQYSSYPYT | 45 |
| | CDR-L1 (Chothia) | SQDVGTA | 46 |
| | CDR-L2 (Chothia) | WAS | 47 |

[0164]

| NEG218 기반 서열 | | | |
|---|---|---|---|
| 사슬 | 부분 | 서열 | 서열번호 |
| | CDR-L3 (Chothia) | YSSYPY | 48 |
| | CDR-L1(IMGT) | QDVGTA | 49 |
| | CDR-L2(IMGT) | WAS | 50 |
| | CDR-L3(IMGT) | QQYSSYPYT | 51 |
| | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIK | 52 |

[0165]

[0166] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표 1B에 기재된 NEG218의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열을 포함한다. CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열은 Kabat(각각 서열번호 43 내지 45 및 30 내지 32), Chothia(각각 서열번호 46 내지 48 및 33 내지 35), 또는 IMGT(각각 서열번호 49 내지 51 및 36 내지 38), 또는 조합된 Chothia와 Kabat CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 서열(각각 서열번호 40 내지 42 및 27 내지 29)에 의해 정의될 수 있다. CD19 결합 분자는 또한 표 1B에 기재된 항-CD19 항체 NEG218의 경쇄 가변 서열(서열번호 52) 및/또는 중쇄 가변 서열(서열번호 39)을 포함할 수 있다.

[0167] 다른 CD19 결합 분자는, 돌연변이되었으나 표 1에 기재된 CDR 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 CDR 영역 동일성을 갖는 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 CD19 결합 분자는 표 1에 기재된 CDR 서열과 비교할 때 CDR 영역에 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산이 돌연변이된 돌연변이 아미노산 서열을 포함한다.

[0168] 다른 CD19 결합 분자는 표 1에 기재된 VH 및/또는 VL 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 갖는 아미노산을 포함하는 VH 및/또는 VL 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산이 실질적으로 동일한 치료 활성을 보유하면서 표 1에 기재

된 서열에 도시된 VH 및/또는 VL 도메인과 비교할 때 돌연변이된 VH 및/또는 VL 도메인을 포함한다.

[0169] CD19 결합 분자는 이종성 단백질 또는 폴리펩티드(또는, 예를 들어, 적어도 10개, 적어도 20개, 적어도 30개, 적어도 40개, 적어도 50개, 적어도 60개, 적어도 70개, 적어도 80개, 적어도 90개 또는 적어도 100개의 아미노산의 폴리펩티드에 대한 이의 단편)에 융합되거나 화학적으로 접합(공유 접합 및 비공유 접합 둘 다를 포함)될 수 있다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 검출 가능한 단백질, 예를 들어, 효소 또는 형광 단백질에 직접적으로 또는 간접적으로 융합될 수 있다. 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 항체 또는 항체 단편에 융합하거나 접합하기 위한 방법은 알려져 있고, 단백질 또는 폴리펩티드를 본 발명의 CD19 결합 분자에 융합하거나 접합하도록 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 5,336,603, 5,622,929, 5,359,046, 5,349,053, 5,447,851 및 5,112,946; 유럽 특허 EP 307,434 및 EP 367,166; 국제 공개 WO 96/04388 및 WO 91/06570; 문헌[Ashkenazi *et al.*, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA88:10535-10539; Zheng *et al.*,1995, J.Immunol. 154:5590-5600; 및 Vil *et al.*,1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA89:11337-11341]을 참고한다.

[0170] 추가의 CD19 결합 분자는 유전자-셔플링, 모티프-셔플링, 엑손-셔플링 및/또는 코돈-셔플링("DNA 셔플링"으로 총칭됨)을 통해 생성될 수 있다. DNA 셔플링은 본 발명의 분자 또는 이의 단편(예를 들어, 더 높은 친화도 및 더 낮은 해리 속도를 갖는 분자 또는 이의 단편)의 활성을 변경하도록 이용될 수 있다. 일반적으로 미국 특허 제5,605,793호, 미국 특허 제5,811,238호, 미국 특허 제5,830,721호, 미국 특허 제5,834,252호, 및 미국 특허 제5,837,458호; 문헌[Patten *et al.*, 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33; Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hansson *et al.*, 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76; 및 Lorenzo and Blasco, 1998, Biotechniques 24 (2):308-313]을 참조한다. 본 명세서에 기재된 CD19 결합 분자 또는 이의 단편은 재조합 전에 오류-유발 PCR, 무작위 뉴클레오티드 삽입 또는 다른 방법에 의해 무작위 돌연변이유발로 처리됨으로써 변경될 수 있다. 본 명세서에 기재된 CD19 결합 분자의 단편을 암호화하는 폴리펩티드는 하나 이상의 이종성 분자의 하나 이상의 성분, 모티프, 섹션, 파트, 도메인, 단편 등과 재조합될 수 있다.

[0171] 더욱이, CD19 결합 분자는 정제를 용이하게 하기 위해 마커 서열, 예컨대 펩티드에 융합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 마커 아미노산 서열은 많은 것들이 상업적으로 이용 가능한 다른 것들 중에서 헥사-히스티딘 펩티드(서열번호 54), 예컨대 pQE 벡터에 제공된 태그(QIAGEN, Inc., 캘리포니아주 91311 채츠워스 9259 이튼 애비뉴)이다. 문헌[Gentz *et al.*, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824]에 기재된 바와 같이, 헥사-히스티딘(서열번호 54)은 융합 단백질의 편리한 정제를 제공한다. 정제에 유용한 다른 펩티드 태그는, 인플루엔자 혈구응집소 단백질로부터 유래된 에피토프에 상응하는 혈구응집소("HA"; hemagglutinin) 태그(문헌[Wilson *et al.*, 1984 Cell 37:767]) 및 "플래그(flag)" 태그를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0172] **7.3. 다중특이성 결합 분자의 항원 결합 모듈**

[0173] 전형적으로, MBM의 하나 이상의 ABM은 면역글로불린 기반 항원 결합 도메인, 예를 들어, 항체 단편 또는 유도체의 서열을 포함한다. 이들 항체 단편 및 유도체는 전형적으로 항체의 CDR을 포함하고, 더 큰 단편 및 이의 유도체, 예를 들어, Fab, scFab, Fv 및 scFv를 포함할 수 있다.

[0174] 면역글로불린 기반 ABM은, 예를 들어, ABM을 함유하는 MBM의 특성을 개선하기 위하여, VH 및/또는 VL 내의 프레임워크 잔기에 대한 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 프레임워크 변형은 MBM의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어질 수 있다. 이러한 프레임워크 변형을 만들기 위한 한 가지 접근법은 ABM의 하나 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 생식선 서열로 "역돌연변이"시키는 것이다. 이러한 잔기는 프레임워크 서열을 ABM이 유래된 생식선 서열과 비교함으로써 확인될 수 있다. 프레임워크 영역 서열을 원하는 생식선 배열에 "매칭"시키기 위해, 잔기는, 예를 들어, 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 상응하는 생식선 서열로 "역돌연변이"될 수 있다. 이러한 "역-돌연변이된" ABM을 갖는 MBM은 본 발명에 포함되는 것이다.

[0175] 또 다른 유형의 프레임워크 변형은 프레임워크 영역 내 또는 심지어 하나 이상의 CDR 영역 내의 하나 이상의 잔기를 돌연변이시켜 T-세포 에피토프를 제거함으로써 MBM의 잠재적인 면역원성을 감소시키는 것을 수반한다. 이 접근법은 "탈면역화"라고도 하며, Carr 등의 미국 특허 공개 20030153043호에 더 상세히 기술되어 있다.

[0176] ABM은 또한 변경된 글리코실화를 갖도록 변형될 수 있으며, 이는, 예를 들어, 하나 이상의 항원에 대한 MBM의 친화도를 증가시키는 데 유용할 수 있다. 이러한 탄수화물 변형은, 예를 들어, ABM 서열 내의 하나 이상의 글리코실화 부위를 변경시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 가변 영역 프레임워크 글리코실화 부위를 제거하여 해당 부위에서 글리코실화를 제거하는 하나 이상의 아미노산 치환이 이루어질 수 있다. 이러한 비글리코실화는 항원에 대한 MBM의 친화도를 증가시킬 수 있다. 이러한 접근법은, 예를 들어, Co 등의 미국 특허

5,714,350호 및 6,350,861호에 기술되어 있다.

[0177] **7.3.1. 면역글로불린 기반 ABM**

[0178] **7.3.1.1. Fab**

[0179] 특정 양태에서, ABM은 Fab 도메인이다.

[0180] 본 발명의 MBM에 대해, 동일한 ABM에 속하는 Fab 도메인의 정확한 회합을 가능하게 하고 상이한 ABM에 속하는 Fab 도메인의 비정상적 페어링을 최소화하기 위해 Fab 이종이합체화 전략을 이용하는 것이 유리하다. 예를 들어, 하기 표 2에 기재된 Fab 이종이합체화 전략이 사용될 수 있다.

[0181] [표 2]

[0182]

**표 2**
**Fab 이종이합체화 전략**

| 명칭 | 전략 | VH | CH1 | VL | CL | 참고문헌 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| F1 | CrossMabCH1-CL | WT | CL 도메인 | WT | CH1 도메인 | Schaefer *et al.*, 2011, Cancer Cell 2011; 20:472-86; PMID:22014573. |
| F2 | 직교 Fab VHVRD1CH1CRD2 - VLVRD1CλCRD2 | 39K, 62E | H172A, F174G | 1R, 38D, (36F) | L135Y, S176W | Lewis *et al.*, 2014, Nat Biotechnol 32:191-8 |
| F3 | 직교 Fab VHVRD2CH1wt - VLVRD2Cλwt | 39Y | WT | 38R | WT | Lewis *et al.*, 2014, Nat Biotechnol 32:191-8 |
| F4 | TCR CαCβ | 39 K | TCR Cα | 38D | TCR Cβ | Wu *et al.*, 2015, MAbs 7:364-76 |
| F5 | CR3 | WT | T192E | WT | N137K, S114A | Golay *at al.*, 2016, J Immunol 196:3199-211. |
| F6 | MUT4 | WT | L143Q, S188V | WT | V133T, S176V | Golay *at al.*, 2016, J Immunol 196:3199-211. |
| F7 | DuetMab | WT | F126C | WT | S121C | Mazor *et al.*, 2015, MAbs 7:377-89; Mazor *et al.*, 2015, MAbs 7:461-669. |

[0183] 따라서, 특정 실시형태에서, Fab의 2개의 폴리펩티드 사이의 정확한 회합은, 예를 들어, WO 2009/080251에 기재된 바와 같이 VL 및 VH 도메인을 서로에 대해 교환함으로써 또는 CH1 및 CL 도메인을 교환함으로써 촉진된다.

[0184] 정확한 Fab 페어링은 또한 CH1 도메인에서 하나 이상의 아미노산 변형 및 Fab의 CL 도메인에서의 하나 이상의 아미노산 변형 및/또는 VH 도메인에서의 하나 이상의 아미노산 변형 및 VL 도메인에서의 하나 이상의 아미노산 변형을 도입함으로써 촉진될 수 있다. 변형되는 아미노산은 전형적으로 VH:VL 및 CH1:CL 계면의 일부여서 Fab 성분끼리는 다른 Fab의 성분보다 우선적으로 서로와 페어링된다.

[0185] 일 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 변형은 잔기의 Kabat 넘버링에 의해 표시되는 바와 같은 가변(VH, VL) 및 불변(CH1, CL) 도메인의 보존된 프레임워크 잔기로 제한된다. 문헌[Almagro, 2008, Frontiers In Bioscience 13:1619-1633]은 Kabat, Chothia 및 IMGT 넘버링 체계에 기반하여 프레임워크 잔기의 정의를 제공한다.

[0186] 일 실시형태에서, VH 및 CH1 및/또는 VL 및 CL 도메인에 도입된 변형은 서로에 대해 상보성이다. 중쇄 및 경쇄 계면에서 상보성은 입체 및 소수성 접촉, 정전기적/전하 상호작용 또는 다양한 상호작용의 조합에 기반하여 달성될 수 있다. 단백질 표면 사이의 상보성은 자물쇠와 열쇠 끼워맞춤, 노브 인투 홀(knob into hole), 돌출부와 구멍, 공여자와 수용자 등의 용어로 문헌에서 광범위하게 기재되어 있으며, 이들 모두는 두 상호작용면 사이의 구조적 및 화학적 일치의 성질을 암시한다.

[0187] 일 실시형태에서, 하나 이상의 도입된 변형은 Fab 성분 계면을 가로지르는 새로운 수소 결합을 도입한다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 도입된 변형은 Fab 성분 계면을 가로지르는 새로운 염 브리지를 도입한다. 예시적인 치환은 WO 2014/150973 및 WO 2014/082179에 기재되어 있다.

[0188] 일부 실시형태에서, Fab 도메인은 CH1 도메인에서 192E 치환 및 CL 도메인에서 114A 및 137K 치환을 포함하며, 이들은 CH1과 CL 도메인 사이에 염-브리지를 도입한다(문헌[Golay *et al.*, 2016, J Immunol 196:3199-211] 참조).

[0189] 일부 실시형태에서, Fab 도메인은 CH1 도메인에서 143Q 및 188V 치환 및 CL 도메인에서 113T 및 176V 치환을 포함하며, 이는 CH1과 CL 도메인 간 접촉의 소수성 및 극성 영역을 교환하는 작용을 한다(문헌[Golay *et al.*, 2016, J Immunol 196:3199-211] 참조).

[0190] 일부 실시형태에서, Fab 도메인은 Fab 도메인의 정확한 조립을 촉진시키는 직교 Fab를 도입하기 위해 VH, CH1, VL, CL 도메인의 일부 또는 모두에서 변형을 포함할 수 있다(Lewis *et al.*, 2014 Nature Biotechnology 32:191-198). 일 실시형태에서, 39K, 62E 변형은 VH 도메인에 도입되며, H172A, F174G 변형은 CH1 도메인에 도입되고, 1R, 38D, (36F) 변형은 VL 도메인에 도입되며, L135Y, S176W 변형은 CL 도메인에 도입된다. 다른 실시형태에서, 39Y 변형은 VH 도메인에 도입되고, 38R 변형은 VL 도메인에 도입된다.

[0191] Fab 도메인은 또한 천연 CH1:CL 디설파이드 결합을 조작된 디설파이드 결합으로 대체하여, Fab 성분 페어링 효율을 증가시키도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 조작된 디설파이드 결합은 CH1 도메인에서 126C 및 CL 도메인에서 121C를 도입함으로써 도입될 수 있다(문헌[Mazor *et al.*, 2015, MAbs 7:377-89] 참조).

[0192] Fab 도메인은 또한 CH1 도메인 및 CL 도메인을 정확한 조립을 촉진시키는 대안의 도메인으로 대체함으로써 변형될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Wu *et al.*, 2015, MAbs 7:364-76]은 CH1 도메인을 α T 세포 수용체의 불변 도메인으로 치환하는 것 및 CL 도메인을 T 세포 수용체의 β 도메인으로 치환하는 것, 및 VL 도메인에서 38D 변형 및 VH 도메인에서 39K 변형을 도입함으로써 VL과 VH 도메인 사이에서 추가의 전하 상호작용으로 이들 도메인 대체물을 페어링하는 것을 기재한다.

[0193] ABM은 항체 중쇄 가변 도메인(VH), 항체 불변 도메인 1(CH1), 항체 경쇄 가변 도메인(VL), 항체 경쇄 불변 도메인(CL) 및 링커로 이루어진 폴리펩티드인 단일 쇄 Fab 단편을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향 하에서 하기 순서 중 하나를 갖는다: a) VH-CH1-링커-VL-CL, b) VL-CL-링커-VH-CH1, c) VH-CL-링커-VL-CH1 또는 d) VL-CH1-링커-VH-CL. 링커는 적어도 30개의 아미노산, 예를 들어, 32개 내지 50개의 아미노산의 폴리펩티드일 수 있다. 단일 쇄 Fab 도메인은 CL 도메인과 CH1 도메인 사이의 천연 디설파이드 결합을 통해 안정화된다.

[0194] 일 실시형태에서, 단일 쇄 Fab에서 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향으로 a) VH-CH1-링커-VL-CL, 또는 b) VL-CL-링커-VH-CH1의 순서 중 하나를 갖는다. 일부 경우에, VL-CL-링커-VH-CH1을 사용한다.

[0195] 다른 실시형태에서, 단일 쇄 Fab 단편에서 항체 도메인 및 링커는 N 말단에서 C 말단 방향으로 a) VH-CL-링커-VL-CH1 또는 b) VL-CH1-링커-VH-CL의 순서 중 하나를 갖는다.

[0196] 선택적으로 단일 쇄 Fab 단편에서, CL-도메인과 CH1 도메인 사이의 천연 디설파이드 결합에 추가적으로, 또한 항체 중쇄 가변 도메인(VH) 및 항체 경쇄 가변 도메인(VL)ABM은 하기 위치 사이에 디설파이드 결합의 도입에 의해 안정화된 디설파이드이다: i) 중쇄 가변 도메인 44번 위치와 경쇄 가변 도메인 100번 위치, ii) 중쇄 가변 도메인 105번 위치와 경쇄 가변 도메인 43번 위치, 또는 iii) 중쇄 가변 도메인 101번 위치와 경쇄 가변 도메인 100번 위치(Kabat의 EU 인덱스에 따른 넘버링).

[0197] 일 실시형태에서, 단일 쇄 Fab 단편의 가변 도메인 사이의 선택적 디설파이드 결합은 중쇄 가변 도메인 44번 위치와 경쇄 가변 도메인 100번 위치 사이에 있다. 일 실시형태에서, 단일 쇄 Fab 단편의 가변 도메인 사이의 선택적 디설파이드 결합은 중쇄 가변 도메인 105번 위치와 경쇄 가변 도메인 43번 위치(Kabat의 EU 인덱스에 따라 넘버링) 사이에 있다.

[0198] **7.3.1.2. scFv**

[0199] 특정 양태에서, ABM은 단일 쇄 Fv 또는 "scFv"이다. scFV의 VH 및 VL 사슬을 연결하는 데 적합한 링커의 예는 섹션 7.4.3에서 확인되는 ABM 링커, 예를 들어, L1 내지 L54로 지정된 임의의 링커이다.

[0200] scFv를 암호화하는 핵산을 생성하기 위해, VH 및 VL을 암호화하는 DNA 단편은 링커를 암호화하는, 예를 들어, 섹션 7.4.3에 기술된 임의의 ABM 링커(예컨대, 아미노산 서열 (Gly4쩧Ser)3(서열번호 53))를 암호화하는 또 다른 단편에 작동 가능하게 연결된다.

[0201] **7.3.1.3. 다른 면역글로불린 기반 ABM**

[0202] MBM은 또한 Fab 또는 scFv, 예를 들어, Fv, dsFv, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인(나노바디로도 불림) 이외의 면역글로불린 형식을 갖는 ABM을 포함할 수 있다.

[0203] ABM은 표적에 대해 충분한 친화도를 나타내는 단일 VH 또는 VL 도메인으로 구성된 단일 도메인 항체일 수 있다.

일 실시형태에서, 단일 도메인 항체는 낙타 VHH 도메인이다(예를 들어, 문헌[Riechmann, 1999, Journal of Immunological Methods 231:25-38]; WO 94/04678 참조).

[0204] **7.3.2. 비 면역글로불린 기반 ABM**

[0205] 특정 실시형태에서, MBM은 비항체 스캐폴드 단백질(설계된 안키린 반복 단백질(designed ankyrin repeat protein: DARPin), 아비머(Avimer)(결합활성 다량체에 대한 단축형), 안티칼린(Anticalin)/리포칼린(Lipocalin), 센트린(Centyrin), 쿠니츠(Kunitz) 도메인, 아드넥신(Adnexin), 아필린(Affilin), 아피틴(Affitin)(논피틴(Nonfitin)으로도 알려짐), 노틴(Knottin), 프로넥틴(Pronectin), 버사바디(Versabody), 듀오칼린(Duocalin) 및 파이노머을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음), 리간드, 수용체, 사이토카인 또는 케모카인으로부터 유래된 하나 이상의 ABM을 포함한다.

[0206] MBM에서 사용될 수 있는 비 면역글로불린 스캐폴드는 문헌[Mintz and Crea, 2013, Bioprocess International 11(2):40-48]의 표 3 및 표 4; 문헌[Vazquez-Lombardi *et al.*, 2015, Drug Discovery Today 20(10):1271-83]의 도 1, 표 1 및 도 I에서; 문헌[Skrlec *et al.*, 2015, Trends in Biotechnology 33(7):408-18]의 표 1 및 박스 2에 열거된 것을 포함한다. 문헌[Mintz and Crea, 2013, Bioprocess International 11(2):40-48]의 표 3 및 표 4; 문헌[Vazquez-Lombardi *et al.*, 2015, Drug Discovery Today 20(10):1271-83]의 도 1, 표 1 및 도 I; 문헌[Skrlec *et al.*, 2015, Trends in Biotechnology 33(7):408-18]의 표 1 및 박스 2의 내용(총체적으로, "스캐폴드 개시내용"). 특정 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아넥신에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아비머에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 애피바디에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 안티칼린에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 DARPin에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 쿠니츠 도메인에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 노틴에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 프로넥틴에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 나노피틴에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아필린에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아드넥틴에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 ABM에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 애드히론에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 애피머에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 알파바디에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아르마딜로 반복 단백질(Armadillo Repeat Protein)에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아트리머/테트라넥틴에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 오바디(Obody)/OB-폴드(OB-fold)에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 센티린에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 레페바디에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 안티칼린에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 아트리머에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 이환식 펩티드에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 시스-노트에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 스캐폴드 개시내용은 이들이 Fn3 스캐폴드(아드넥틴, 센트리린, 프로넥틴 및 Tn3을 포함)에 대해 개시하는 것에 대한 참고로 포함된다.

[0207] 일 실시형태에서, ABM은 설계된 안키린 반복 단백질("DARPin")일 수 있다. DARPin은 전형적으로 고도로 특이적이고 고친화도 표적 단백질 결합을 나타내는 항체 모방체 단백질이다. 이들은 전형적으로 유전자 조작되며, 천연 안키린 단백질로부터 유래되고, 이들 단백질의 적어도 3개, 보통 4 또는 5개의 반복 모티프로 이루어진다. 이들의 분자량은 4-반복 또는 5-반복 DARPin 각각에 대해 약 14 또는 18 kDa(킬로달톤)이다. DARPin의 예는, 예를 들어, 미국 특허 제7,417,130호에서 찾을 수 있다. DARPin 결합 모듈 및 면역글로불린 기반 결합 모듈을 포함하는 다중특이성 결합 분자는, 예를 들어, 미국 특허 공개 2015/0030596 A1호에 개시되어 있다.

[0208] 다른 실시형태에서, ABM은 애피바디일 수 있다. 애피바디는 잘 공지되어 있으며, 스타필로코커스(staphylococcal) 단백질 A의 IgG 결합 도메인 중 하나로부터 유래된 58개의 아미노산 잔기 단백질 도메인에 기

반한 친화도 단백질을 지칭한다.

[0209] 다른 실시형태에서, ABM은 안티칼린일 수 있다. 안티칼린은 잘 공지되어 있고, 다른 항체 모방체 기술을 지칭하며, 여기서 결합 특이성은 리포칼린으로부터 유래된다. 안티칼린은 또한 듀오칼린(Duocalin)으로 불리는 이중 표적화 단백질로서 형식화될 수 있다.

[0210] 다른 실시형태에서, ABM은 버사바디(Versabody)일 수 있다. 버사바디는 잘 공지되어 있고, 다른 항체 모방체 기술을 지칭한다. 이들은 3 내지 5 kDa의 작은 단백질이며 15% 초과가 시스테인인데, 이는 높은 디설파이드 밀도의 스캐폴드를 형성하여, 전형적인 단백질의 소수성 코어를 대체한다.

[0211] 다른 비 면역글로불린 ABM은 "A" 도메인 올리고머(아비머로도 알려짐)(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 2005/0164301호, 2005/0048512호 및 2004/017576호), Fn3 기반 단백질 스캐폴드(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 2003/0170753호), VASP 폴리펩티드, 조류 췌장 폴리펩티드(aPP), 테트라넥틴(CTLD3에 기반한), 아필리린(γB-크리스탈린/유비퀴틴에 기반함), 노틴, SH3 도메인, PDZ 도메인, 텐다미스탯(Tendamistat), 네오카지노스타틴(Neocarzinostatin), 단백질 A 도메인, 리포칼린, 트랜스페린 또는 쿠니츠 도메인을 포함한다. 일 양태에서, MBM의 작제에서 유용한 ABM은 WO 2011/130324에 예시된 바와 같은 피브로넥틴 기반 스캐폴드를 포함한다.

[0212] 게다가, 특정 양태에서, ABM은 수용체의 리간드 결합 도메인 또는 리간드의 수용체 결합 도메인을 포함한다.

[0213] **7.4. 커넥터**

[0214] CD19 결합 분자가 일부 예에서 예를 들어, 링커 없이 융합 단백질로서 서로에 대해 직접적으로 연결되는 ABM 또는 ABM 사슬(예를 들어, Fab의 VH-CH1 또는 VL-CL 성분)의 쌍을 포함할 수 있다는 것이 상정된다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 개별 ABM 또는 ABM 사슬을 연결하는 커넥터 모이어티를 포함할 수 있다. 커넥터 모이어티의 사용은, 예를 들어, CD19 결합 분자 내에서 ABM의 가요성을 증가시키고 그에 따라 입체 장애를 감소시킴으로써 표적 결합을 개선시킬 수 있다. ABM 또는 ABM 사슬은, 예를 들어, Fc 도메인(결합된 Fc 영역의 쌍을 나타내는 각각의 Fc 도메인) 및/또는 ABM 링커를 통해 서로에 대해 연결될 수 있다. Fc 도메인의 사용은 전형적으로 최적의 항원 결합을 위한 ABM 또는 ABM 쇄의 커넥터로서 힌지 영역의 사용을 필요로 할 것이다. 따라서, 용어 "커넥터"는 Fc 영역, Fc 도메인 및 힌지 영역을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0215] 커넥터는, 예를 들어, CD19 결합 분자의 생물학적 반감기를 증가시키거나 감소시키도록 선택되거나 변형될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 반감기를 감소시키기 위해, 단편을 포함하는 CD19 결합 분자가 천연 Fc-힌지 도메인 SpA 결합에 비해 손상된 스타필로코실 단백질 A(SpA) 결합을 갖도록 하나 이상의 아미노산 돌연변이가 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 인터페이스 영역으로 도입될 수 있다. 이 접근법은 Ward 등의 미국 특허 제6,165,745호에 더 상세히 기술되어 있다. 대안적으로, CD19 결합 분자는 이의 생물학적 반감기를 증가시키도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 하기 돌연변이가 도입될 수 있다: Ward의 미국 특허 제6,277,375호에 기술된 바와 같은, T252L, T254S, T256F. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, CD19 결합 분자는 Presta 등의 미국 특허 제5,869,046호 및 제6,121,022호에 기재된 바와 같이 IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개의 루프들로부터 취한 구제 수용체(salvage receptor) 결합 에피토프를 함유하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경될 수 있다.

[0216] Fc 도메인(2개의 Fc 영역의 쌍에 의해 형성됨), 힌지 영역 및 ABM 링커의 예는 각각 섹션 7.4.1, 7.4.2 및 7.4.3에 기재되어 있다.

[0217] **7.4.1. Fc 도메인**

[0218] CD19 결합 분자는 임의의 적합한 종으로부터 유래된 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, Fc 도메인은 인간 Fc 도메인으로부터 유래된다.

[0219] Fc 도메인은 IgA(하위부류 IgA1 및 IgA2를 포함), IgD, IgE, IgG(하위부류 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함) 및 IgM을 포함하는, 항체의 임의의 적합한 부류로부터 유래될 수 있다. 일 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4로부터 유래된다. 일 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG1로부터 유래된다. 일 실시형태에서, Fc 도메인은 IgG4로부터 유래된다.

[0220] Fc 도메인은 2개의 폴리펩티드 쇄를 포함하며, 각각은 중쇄 Fc 영역으로서 지칭된다. 2개의 중쇄 Fc 영역은 이합체화되어 Fc 도메인을 생성한다. Fc 도메인 내의 2개의 Fc 영역은 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 자연적 항체에서, Fc 영역은 전형적으로 동일하지만, 본 발명의 다중특이성 결합 분자를 생성할 목적을 위해, Fc 영역

은 유리하게는 이하의 섹션 7.4.1.5에 기재하는 바와 같이 이종이합체화를 가능하게 하도록 상이할 수 있다.

[0221] 전형적으로 각각의 중쇄 Fc 영역은 2 또는 3개의 중쇄 불변 도메인을 포함하거나 이들로 이루어진다.

[0222] 자연적 항체에서, IgA, IgD 및 IgG의 중쇄 Fc 영역은 2개의 중쇄 불변 도메인(CH2 및 CH3)으로 구성되고, IgE 및 IgM의 영역은 3개의 중쇄 불변 도메인(CH2, CH3 및 CH4)으로 구성된다. 이들은 이합체화되어 Fc 도메인을 생성한다.

[0223] 본 발명에서, 중쇄 Fc 영역은 항체의 하나 이상의 상이한 부류, 예를 들어, 1, 2 또는 3개의 상이한 부류로부터의 중쇄 불변 도메인을 포함할 수 있다.

[0224] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 IgG1로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다. 인간 IgG1로부터 유래된 중쇄 Fc 영역의 예시적인 서열은 서열번호 1109에 제공된다:

[0225] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (서열번호 1109).

[0226] 일부 실시형태에서, 본 발명의 CD19 결합 분자는 아미노산 서열이 섹션 7.4.1 및 이의 하위부분에 기재된 치환 중 하나 이상으로 변형된 서열번호 1109의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0227] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 IgG2로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0228] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 IgG3으로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0229] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 IgG4로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다.

[0230] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 IgM으로부터의 CH4 도메인을 포함한다. IgM CH4 도메인은 전형적으로 CH3 도메인의 C 말단에 위치된다.

[0231] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 IgG로부터 유래된 CH2 및 CH3 도메인 및 IgM으로부터의 CH4 도메인을 포함한다.

[0232] 본 발명의 CD19 결합 분자에 대한 중쇄 Fc 영역을 생성하는 데 사용하기 위한 중쇄 불변 도메인은 상기 기재한 천연 유래 불변 도메인의 변이체를 포함할 수 있다는 것이 인식될 것이다. 이러한 변이체는 야생형 불변 도메인에 비해 하나 이상의 아미노산 변화를 포함할 수 있다. 일 예에서, 본 발명의 중쇄 Fc 영역은 야생형 불변 도메인으로부터의 서열과 다른 적어도 하나의 불변 도메인을 포함한다. 변이체 불변 도메인은 야생형 불변 도메인보다 더 길거나 더 짧을 수 있다는 것이 인식될 것이다. 예를 들어, 변이체 불변 도메인은 야생형 불변 도메인과 적어도 60% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 70% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 75% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 80% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 85% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 90% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 95% 동일하거나 유사하다. 다른 예에서, 변이체 불변 도메인은 적어도 99% 동일하거나 유사하다. 예시적인 Fc 변이체는 하기의 섹션 7.4.1.1 내지 7.4.1.5에 기재되어 있다.

[0233] IgM 및 IgA는 공통 H2L2 항체 단위의 공유 다합체로서 인간에서 자연적으로 생긴다. IgM은 J-쇄에 혼입될 때 오합체로서 생기거나, J-사슬이 결여될 때 육합체로서 생긴다. IgA는 단량체 및 이합체 형태로서 생긴다. IgM 및 IgA의 중쇄는 꼬리조각(tailpiece)으로서 알려진 C 말단 불변 도메인에 대한 18개의 아미노산 연장부를 가진다. 꼬리조각은 중합체 내 중쇄 사이에 디설파이드 결합을 형성하는 시스테인 잔기를 포함하고, 중합에서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 꼬리조각은 또한 글리코실화 부위를 함유한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 CD19 결합 분자는 꼬리조각을 포함하지 않는다.

[0234] 본 발명의 CD19 결합 분자로 혼입된 Fc 도메인은 단백질의 하나 이상의 기능적 특성, 예컨대 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합, 및/또는 항원 의존적 세포 독성을 변경하는 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다. 나아가, 다시 CD19 결합 분자의 하나 이상의 기능적 특성을 변경하기 위하여, CD19 결합 분자를 화학적으로 변형할 수 있거나(예를 들어, 하나 이상의 화학적 모이어티는 CD19 결합 분자에 부착될 수 있음), 이의 글리코실화가 변경되도록 변형할 수 있다.

[0235] 항체 분자의 효과기 기능은, 예를 들어, 항체에 대한 보체의 C1 성분의 결합에 의해 매개되는 보체 매개 효과기 기능을 포함한다. 보체의 활성화는 옵소닌 작용(opsonization) 및 병원균의 직접 용해에서 중요하다. 또한, 이것은 보체 활성화의 부위에 식세포를 동원하고 활성화함으로써 염증성 반응을 자극한다. 효과기 기능은 Fc 수용체(FcR)에 대한 항체의 불변 도메인의 결합 시 촉발될 수 있는 Fc 수용체(FcR) 매개 효과기 기능을 포함한다. 효과기 세포 표면 상의 Fc 수용체의 항원-항체 복합체 매개 가교결합은 항체-코팅 입자의 탐식(engulfment) 및 파괴, 면역 복합체의 클리어런스, 살해 세포에 의한 항체-코팅 표적 세포의 용해(항체 의존적 세포 매개 세포독성 또는 ADCC로 불림), 염증 매개체의 방출, 태반 전달 및 면역글로불린 생성의 제어를 포함하는 다수의 중요하고 다양한 생물학적 반응을 촉발시킨다.

[0236] Fc 영역은 효과기 기능을 변경시키기 위해 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체함으로써 변경될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 아미노산은 Fc 영역이 효과기 리간드에 대한 결합 능력을 보유하도록 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경된 효과기 리간드는, 예를 들어, Fc 수용체 또는 보체의 C1 구성요소일 수 있다. 이 접근법은, 예를 들어, Winter 등의 미국 특허 5,624,821호 및 5,648,260호에 기술되어 있다. 변형된 Fc 영역은 또한 C1q 결합을 변경하고/하거나, 보체 의존적 세포독성(CDC)을 감소시키거나 폐지할 수 있다. 이 접근법은, 예를 들어, Idusogie 등의 미국 특허 6,194,551호에 기술되어 있다. 변형된 Fc 영역은 또한 보체를 고정하는 Fc 영역의 능력을 변경할 수 있다. 이 접근법은, 예를 들어, Bodmer 등의 PCT 공개 WO 94/29351에 기술되어 있다. 동종이형 아미노산 잔기는 IgG1, IgG2 및 IgG3 하위종류의 중쇄의 불변 영역뿐만 아니라 문헌[Jefferis *et al.*, 2009, MAbs, 1:332-338]에 기재된 바와 같은 카파 이소형의 경쇄의 불변 영역을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0237] Fc 영역은 또한 예를 들어, 항체 의존적 세포 독성(ADCC) 및/또는 항체 의존적 세포 식세포작용(ADCP)을 매개하도록 CD19 결합 분자의 능력을 감소시키거나 제거하도록 효과기 기능을 "침묵화"하도록 변형될 수 있다. 이는, 예를 들어, Fc 영역에서 돌연변이를 도입하여 달성될 수 있다. 이러한 돌연변이는 당해 분야에 기재되어 있다: LALA 및 N297A(문헌[Strohl, 2009, Curr. Opin. Biotechnol. 20(6):685-691); 및 D265A(Baudino *et al.*, 2008, J. Immunol. 181: 6664-69; Strohl, 위 참조]). 침묵 Fc IgG1 항체의 예는 IgG1 Fc 아미노산 서열에서 L234A 및 L235A 돌연변이를 포함하는 소위 LALA 돌연변이체를 포함한다. 침묵 IgG1 항체의 또 다른 예는 D265A 돌연변이를 포함한다. 다른 침묵 IgG1 항체는 IgG1 Fc 아미노산 서열에서 D265A 및 P329A 돌연변이를 포함하는 소위 DAPA 돌연변이체를 포함한다. 또 다른 침묵 IgG1 항체는 아글리코실화/비글리코실화 항체를 생성하는 N297A 돌연변이를 포함한다.

[0238] Fc 영역은, 예를 들어, 활성화 Fcɣ 수용체에 대한 CD19 결합 분자의 친화도를 증가시키거나 억제 Fcɣ 수용체에 대한 CD19 결합 분자의 친화도를 감소시키기 위해 하나 이상의 아미노산 잔기를 변형시켜 항체 의존성 세포독성(ADCC) 및/또는 항체 의존적 세포 식세포작용(ADCP)을 매개하는 Fc 영역을 함유하는 CD19 결합 분자의 능력을 증가시키도록 변형될 수 있다. 인간 활성화 Fcɣ 수용체는 FcɣRIa, FcɣRIIa, FcɣRIIIa 및 FcɣRIIIb를 포함하고, 인간 억제 Fcɣ 수용체는 FcɣRIIb를 포함한다. 이 접근법은 Presta의 PCT 공개 WO 00/42072에 기술되어 있다. 또한, FcɣRI, FcɣRII, FcɣRIII 및 FcRn에 대한 인간 IgG1의 결합 부위는 맵핑되어 있으며, 결합이 개선된 변이체는 기술되어 있다(문헌[Shields *et al.*, J. Biol. Chem. 276:6591-6604, 2001] 참조). 증가된 ADCC/ADCP 기능과 같은 단클론성 항체의 Fc-매개 효과기 기능의 최적화는 기술되어 있다(문헌[Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691] 참조). ADCC/ADCP 기능을 향상시킬 수 있는 돌연변이는 G236A, S239D, F243L, P247I, D280H, K290S, R292P, S298A, S298D, S298V, Y300L, V305I, A330L, I332E, E333A, K334A, A339D, A339Q, A339T 및 P396L(모든 위치는 EU 넘버링에 의함)로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0239] Fc 영역은 또한 예를 들어, FcαRI와 같은 모 CD19 결합 분자를 통상적으로 인식하지 못하는 활성화 수용체에 대한 CD19 결합 분자의 친화도를 증가시키기 위해 하나 이상의 아미노산을 변형시켜 ADCC 및/또는 ADCP를 매개하는 CD19 결합 분자의 능력을 증가시키도록 변형될 수 있다. 이 접근법은, 예를 들어, 문헌[Borrok *et al.*, 2015, mAbs. 7(4):743-751]에 기술되어 있다.

[0240] 따라서, 특정 양태에서, 본 발명의 CD19 결합 분자는 비제한적인 예로서 Fc 수용체, 예컨대 FcRn 또는 백혈구 수용체에 대한 결합(예를 들어, 상기 또는 섹션 7.4.1.1에 기재된 바와 같음), 보체에 대한 결합(예를 들어, 상기 또는 섹션 7.4.1.2에 기재된 바와 같음), 변형된 디설파이드 결합 구조(예를 들어, 상기 또는 섹션 7.4.1.3에 기재된 바와 같음), 또는 변경된 글리코실화 패턴(예를 들어, 상기 또는 섹션 7.4.1.4에 기재된 바와 같음)과 같은 변경된 효과기 기능을 갖는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. Fc 도메인은 또한 예를 들어, 동일한 Fc 영역에 대해 비동일 Fc 영역의 우선적인 페어링인 이종이합체화를 가능하게 함으로써, 비대칭 CD19 결합 분자의 제

조 가능성을 개선시키는 변형을 포함하도록 변경될 수 있다. 이종이합체화는 서열이 상이한 Fc 영역을 함유하는 Fc 도메인에 의해 상이한 ABM이 서로 연결되는 CD19 결합 분자의 생성을 가능하게 한다. 이종이합체화 전략의 예는 섹션 7.4.1.5(및 이의 하위섹션)에 예시되어 있다.

[0241] 섹션 7.4.1.1 내지 7.4.1.5에 기재된 임의의 변형은 원하는 기능적 특성을 달성하기 위한 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있고/있거나 CD19 결합 분자의 특성을 변경시키는 다른 변형과 조합될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치(EU 넘버링) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 6개 초과의 위치에서 돌연변이를 갖는 IgG1 Fc 도메인을 포함한다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 6개 초과의 위치에서 돌연변이를 갖는 서열번호 1109의 IgG1 서열을 포함할 수 있다.

[0242] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 하기 치환의 조합물로부터 선택된 아미노산 치환을 갖는 제1 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하고: 치환 L234A, L235A, 및 G237A("LALAGA"); 치환 L234A, L235A, S267K, 및 P329A("LALASKPA"); 치환 D265A, P329A, 및 S267K("DAPASK"); 치환 G237A, D265A, 및 P329A("GADAPA"); 치환 G237A, D265A, P329A, 및 S267K("GADAPASK"); 치환 L234A, L235A, 및 P329G("LALAPG"), 및 치환 L234A, L235A, 및 P329A("LALAPA"), 여기서 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다. 용어 "LALAGA", "LALASKPA", "DAPASK", "GADAPA", "GADAPASK", "LALAPG" 및 "LALAPA"는 연속 아미노산 서열이 아닌 본 단락에 기재된 치환의 상이한 조합에 대한 약식 용어를 표시함이 이해된다.

[0243] 또 다른 실시형태에서, CD19 결합 분자는 치환 L234A, L235A, S267K, P329A("LALASKPA"), 또는 치환 G237A, D265A, P329A, S267K("GADAPASK")의 조합물로부터 선택된 아미노산 치환을 갖는 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하고, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링된다.

[0244] 추가 실시형태에서, CD19 결합 분자는 FCV1-FCV7로부터 선택된 Fc 영역을 포함한다. (하기 표 A 참조)

[0245] 더 추가의 실시형태에서, CD19 결합 분자는 FCV4 또는 FCV7인 Fc 영역을 포함한다.

[0246] 일부 양태에서, CD19 결합 분자는 선택적으로 Biacore T200 장비를 사용하여 표면 플라스몬 공명에 의해서 측정된 야생형 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드에 비해서 Fc 감마 수용체 또는 C1q에 대해서 감소된 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도를 갖고, 여기서 Fc 감마 수용체는 Fc 감마 RIA, Fc 감마 RIIIa V158 변이체 및 Fc 감마 RIIIa F158 변이체로 이루어진 군으로부터 선택되고, 야생형에 비해서 결합은 50%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%만큼 감소되거나 걸출 가능하지 않다.

[0247] 일부 양태에서, CD19 결합 분자는 야생형 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드에 비해서 감소된 또는 검출 가능하지 않은 효과기 기능을 갖는다.

[0248] 일부 양태에서, CD19 결합 분자는 검출 가능한 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC), 항체-의존성 세포 식세포작용(ADCP) 또는 보체 의존성 세포독성(CDC)을 촉발하지 않으면서 하나 이상의 항원에 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 감소 또는 감쇠될 효과기 기능은 개체에서의 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC)이다. 일부 양태에서, 감소 또는 감쇠될 효과기 기능은 개체에서의 항체-의존성 세포 식세포작용(ADCP)이다. 일부 양태에서, 감소 또는 감쇠될 효과기 기능은 개체에서의 보체 의존성 세포독성(CDC)이다. 일부 양태에서, Fc 도메인의 제1 및 제2 Fc 영역 각각은 하기 표 A에 열거된 핵산으로부터 선택된 핵산 서열 또는 이와 적어도 약 90%, 91% 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 동일성을 갖는 임의의 서열을 포함한다.

[0249] 일 실시형태에서, Fc 영역을 암호화하는 핵산은 FCV-7의 핵산 서열(하기 표 A 참조), 또는 이와 적어도 약 90%, 91% 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, Fc 영역을 암호화하는 핵산은 FCV-4의 핵산 서열(하기 표 A 참조), 또는 이와 적어도 약 90%, 91% 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 양태에서, Fc 도메인은 각각 하기 표 A에 열거된 아미노산으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이와 적어도 약 90%, 91% 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 동일성을 갖는 임의의 서열을 포함하는 제1 및 제2 Fc 영역을 포함한다.

[0250] 일 실시형태에서, Fc 도메인은 FCV-7의 아미노산 서열(하기 표 A 참조) 또는 이와 적어도 약 90%, 91% 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 제1 및 제2 Fc 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, Fc 도메인은 FCV-4의 아미노산 서열(하기 표 A 참조) 또는 이와 적어도 약 90%, 91% 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 제1 및 제2 Fc 영역을

포함한다.

[0251] 추가로 본 명세서에는 FCV1-FCV7로부터 선택된 Fc 영역을 포함하는 CD19 결합 분자를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 제공된다. (하기 표 A 참조)

[0252] 또한 본 명세서에는 FCV1-FCV7로부터 선택된 Fc 영역을 포함하는 CD19 결합 분자를 암호화하고 발현할 수 있는 벡터 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 숙주 세포가 제공된다. (하기 표 A 참조).

[0253] [표 A]

[0254]

**표 A**
**Fc 변이체의 서열**

| 서열 번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| 1144 | FCV-1: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/P329A (LALAPA) 아미노산 서열 | apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpev kfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppsrdelt knqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp gk |
| 1145 | FCV-1: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/P329A (LALAPA) 핵산 서열 | gcccctgaagccgccggcggaccctccgtgttcctgttccccc caaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagt gacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtg aagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcca agaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggt ggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcga gccccaggtgtacacactgcccccagccgggacgagctgacc aagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacc ccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccga gaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggc tcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggc cctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaaa |
| 1146 | FCV-2: 인간 IgG1 Fc 변이체 | apeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpev kfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdelt |

[0255]

표 A
Fc 변이체의 서열

| 서열 번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | L234A/L235A/G237A (LALAGA) 아미노산 서열 | knqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp gk |
| 1147 | FCV-2: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/ G237A(LALAGA) 핵산 서열 | gcccctgaagccgccggcgcccccctccgtgttcctgttccccc caaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaagt gacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtg aagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcca agaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggt ggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctgcctgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcga gccccaggtgtacacactgcccccagccgggacgagctgacc aagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacc ccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccga gaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggc tcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggc cctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaaa |
| 1148 | FCV-3: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/ P329G(LALAPG) 아미노산 서열 | apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpev kfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalgapiektiskakgqprepqvytlppsrdelt knqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp gk |
| 1149 | FCV-3: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/ P329G(LALAPG) 핵산 서열 | gcccctgaagccgccggcggaccctccgtgttcctgttccccc caaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaagt gacctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtg aagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcca agaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggt ggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctgggcgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcga |

[0256]

표 A
Fc 변이체의 서열

| 서열 번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | gccccaggtgtacacactgcccccagccgggacgagctgacc aagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacc ccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccga gaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggc tcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggc cctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaaa |
| 1150 | FCV-4: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/S267K/ P329A (LALASKPA) 아미노산 서열 | apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvkhedpev kfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppsrdelt knqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp gk |
| 1151 | FCV-4: 인간 IgG1 Fc 변이체 L234A/L235A/S267K/ P329A (LALASKPA) 핵산 서열 | gcccctgaagccgccggcggaccctccgtgttcctgttccccc caaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaagt gacctgcgtggtggtggacgtgaagcacgaggaccctgaagtg aagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcca agaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggt ggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcga gccccaggtgtacacactgcccccagccgggacgagctgacc aagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacc ccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccga gaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggc tcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggc cctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaaa |
| 1152 | FCV-5: 인간 IgG1 Fc 변이체 | apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavkhedpev kfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppsrdelt |

[0257]

표 A
Fc 변이체의 서열

| 서열 번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | D265A/P329A/S267K (DAPASK) 아미노산 서열 | knqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp gk |
| 1153 | FCV-5: 인간 IgG1 Fc 변이체 D265A/P329A/ S267K(DAPASK) 핵산 서열 | gcccctgaactgctgggcggaccctccgtgttcctgttccccc caaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaagt gacctgcgtggtggtggccgtgaagcacgaggaccctgaagtg aagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcca agaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggt ggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcga gccccaggtgtacacactgccccccagccgggacgagctgacc aagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacc ccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccga gaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggc tcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggc cctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaaa |
| 1154 | FCV-6: 인간 IgG1 Fc 변이체 G237A/D265A /P329A(GADAPA) 아미노산 서열 | apellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpev kfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppsrdelt knqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp gk |
| 1155 | FCV-6: 인간 IgG1 Fc 변이체 G237A/D265A /P329A(GADAPA) 핵산 서열 | gcccctgaactgctgggcgccccctccgtgttcctgttccccc caaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaagt gacctgcgtggtggtggccgtgtcccacgaggaccctgaagtg aagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcca agaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggt ggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcga |

[0258]

표 A
Fc 변이체의 서열

| 서열 번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | gccccaggtgtacacactgcccccagccgggacgagctgacc aagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacc ccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccga gaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggc tcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggc cctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaaa |
| 1156 | FCV-7: 인간 IgG1 Fc 변이체 G237A/D265A/P329A /S267K (GADAPASK) 아미노산 서열 | apellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavkhedpev kfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppsrdelt knqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp gk |
| 1157 | FCV-7: 인간 IgG1 Fc 변이체 G237A/D265A/P329A /S267K (GADAPASK) 핵산 서열 | gcccctgaactgctgggcgccccctccgtgttcctgttccccc caaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaagt gacctgcgtggtggtggccgtgaagcacgaggaccctgaagtg aagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcca agaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggt ggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcga gccccaggtgtacacactgcccccagccgggacgagctgacc aagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacc ccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccga gaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggc tcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggc cctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaaa |

[0259] [표 B]

| 표 B 항체 및 Fc 변이체의 서열 | | |
|---|---|---|
| 서열 번호 | 설명 | 서열 |
| 1158 | FCV-8: 인간 IgG1 Fc 변이체 D265A/P329A (DAPA) 아미노산 서열 | apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpev kfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppsrdelt knqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp gk |
| 1159 | FCV-8: 인간 IgG1 Fc 변이체 D265A/P329A (DAPA) 핵산 서열 | gcccctgaactgctgggcggaccctccgtgttcctgttccccc caaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaagt gacctgcgtggtggtggccgtgtcccacgaggaccctgaagtg aagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcca agaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggt ggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgccc ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcga gccccaggtgtacacactgccccccagccgggacgagctgacc aagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacc ccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccga gaacaactacaagaccacccccccctgtgctggacagcgacggc tcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggt ggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggc cctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc ggcaaa |
| 1160 | FCV-9: 인간 IgG1 Fc Fc 변이체 D265A/N297A/P329A (DANAPA) 아미노산 서열 | apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpev kfnwyvdgvevhnaktkpreeqyastyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvytlppsrdelt knqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslsp gk |
| 1161 | FCV-9: 인간 IgG1 Fc Fc 변이체 D265A/N297A/P329A (DANAPA) | gcccctgaactgctgggaggccctagcgtgttcctgttccccc caaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccccgaagt gacctgtgtggtggtggccgtgtctcacgaggaccctgaagtg aagtttaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcca agaccaagcccagagaggaacagtacgccagcacctaccgggt ggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggactggctgaacggc |

[0260]

표 B 항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열 번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 핵산 서열 | aaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctggccgctc<br>ccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcga<br>accccaggtgtacacactgcccccctagcagggacgagctgacc<br>aagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctacc<br>cctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccga<br>gaacaactacaagaccacccccccctgtgctggactccgacggc<br>tcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagtcccggt<br>ggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggc<br>cctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgagcccc<br>ggcaaa |
| 1162 | 항-CD3 인간 IgG1 IgG1 중쇄 아미노산 서열 | evqlvesggglvqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgk<br>glewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmn<br>slktedtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssastk<br>gpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgalt<br>sgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkps<br>ntkvdkrvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdt<br>lmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpre<br>eqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti<br>skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav<br>ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnv<br>fscsvmhealhnhytqkslslspgk |
| 1163 | 항-CD3 인간 IgG1 IgG1 중쇄 핵산 서열 | gaagtgcagctggtggaatctggcggcggactggtgcagcctg<br>gcggatctctgaagctgagctgtgccgccagcggcttcacctt<br>caacacctacgccatgaactgggtgcgccaggcctctggcaag<br>ggcctggaatgggtgggacggatcagaagcaagtacaacaatt<br>acgccacctactacgccgacagcgtgaaggaccggttcaccat<br>cagccgggacgacagcaagagcaccctgtacctgcagatgaac<br>agcctgaaaaccgaggacaccgccgtgtactactgcgtgcggc<br>acggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgcctactg<br>gggccagggcaccctcgtgacagtgagctcagctagcaccaag<br>ggccccagcgtgttccccctggcgcccagcagcaagagcacca<br>gcggcggcacagccgccctgggctgcctggtgaaggactactt<br>ccccgagccagtgaccgtgtcctggaacagcggagccctgacc<br>tccggcgtgcacaccttccccgccgtgctgcagagcagcggcc |

[0261]

[0262]

표 B 항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열 번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | tgtacagcctgagcagcgtggtgaccgtgcccagcagcagcct<br>gggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagc<br>aacaccaaggtggacaagagagtggagcccaagagctgcgaca<br>agacccacacctgccccccctgtcctgcccctgaactgctggg<br>cggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacacc<br>ctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtgg<br>acgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgt<br>ggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagag<br>gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccg<br>tgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaa<br>agtctccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatc<br>agcaaggccaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacac<br>tgcccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccct<br>gacctgcctggtcaagggcttctaccccagcgatatcgccgtg<br>gaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagacca<br>ccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacag<br>caagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtg<br>ttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactaca<br>cccagaagtccctgagcctgagccccggcaaa |
| 1164 | 항-CD3 인간 IgG1 R214K 알로타입 중쇄 아미노산 서열 | evqlvesggglvqpggslklscaasgftfntyamnwvrqasgk<br>glewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmn<br>slktedtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssastk<br>gpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgalt<br>sgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkps<br>ntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdt<br>lmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpre<br>eqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti<br>skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav<br>ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnv<br>fscsvmhealhnhytqkslslspgk |
| 1165 | 항-CD3 인간 IgG1 R214K알로타입 중쇄 | gaagtgcagctggtggaatctggcggcggactggtgcagcctg<br>gcggatctctgaagctgagctgtgccgccagcggcttcaccttc<br>caacacctacgccatgaactgggtgcgccaggcctctggcaag<br>ggcctggaatgggtgggacggatcagaagcaagtacaacaatt |

[0263]

표 B 항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열 번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 핵산 서열 | acgccacctactacgccgacagcgtgaaggaccggttcaccat<br>cagccgggacgacagcaagagcaccctgtacctgcagatgaac<br>agcctgaaaaccgaggacaccgccgtgtactactgcgtgcggc<br>acggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgcctactg<br>gggccagggcaccctcgtgacagtgagctcagctagcaccaag<br>ggccccagcgtgttccccctggcgcccagcagcaagagcacca<br>gcggcggcacagccgccctgggctgcctggtgaaggactactt<br>ccccgagccagtgaccgtgtcctggaacagcggagccctgacc<br>tccggcgtgcacaccttccccgccgtgctgcagagcagcggcc<br>tgtacagcctgagcagcgtggtgaccgtgcccagcagcagcct<br>gggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcccagc<br>aacaccaaggtggacaagaaggtggagcccaagagctgcgaca<br>agacccacacctgccccccctgtcctgcccctgaactgctggg<br>cggaccctccgtgttcctgttcccccccaaagcccaaggacacc<br>ctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtgg<br>acgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgt<br>ggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagag<br>gaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccg<br>tgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaa<br>agtctccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatc<br>agcaaggccaagggccagccccgcgagccccaggtgtacacac<br>tgccccccagccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccct<br>gacctgcctggtcaagggcttctaccccagcgatatcgccgtg<br>gaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagacca<br>ccccccctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacag<br>caagctgaccgtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtg<br>ttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactaca<br>cccagaagtccctgagcctgagccccggcaaa |
| 1166 | 항-CD3 인간 경쇄 아미노산 서열 | qavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpg<br>qaprgliggtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedea<br>eyfcalwysnlwvfgggtkltvlgqpkaapsvtlfppsseelq<br>ankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsn<br>nkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs |

표 B 항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열 번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| 1167 | 항-CD3 인간 경쇄 핵산 서열 | caggctgtcgtgacccaggaacctagcctgaccgtgtctcctg<br>gcggaaccgtgaccctgacctgtagatctagcacaggcgccgt<br>gaccaccagcaactacgccaattgggtgcagcagaagcccggc<br>caggctcctagaggactgatcggcggcaccaacaagagagccc<br>cttggacccctgccagattcagcggctctctgctgggagataa<br>ggccgccctgacactgtctggcgcccagcctgaggatgaggcc<br>gagtacttttgcgccctgtggtacagcaacctgtgggtgttcg<br>gcggaggcaccaagctgaccgtgctgggccagcctaaggccgc<br>tccctccgtgaccctgttccccccccagctccgaggaactgcag<br>gccaacaaggccaccctggtgtgcctgatcagcgacttctacc<br>ctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgacagcagccccgt<br>gaaggccggcgtggagacaaccaccccccagcaagcagagcaac<br>aacaagtacgccgccagcagctacctgagcctgaccccgagc<br>agtggaagagccacagaagctacagctgccaggtcacccacga<br>gggcagcaccgtggagaaaaccgtggcccccaccgagtgcagc |

[0264]

[0265] **7.4.1.1 변경된 FcR 결합을 갖는 Fc 도메인**

[0266] CD19 결합 분자의 Fc 도메인은 대응하는 천연 면역글로불린에 비해 하나 이상의 Fc-수용체(FcR)에 대한 변경된 결합을 나타낼 수 있다. 임의의 특정 Fc-수용체에 대한 결합은 증가되거나 감소될 수 있다. 일 실시형태에서, Fc 도메인은 Fc-수용체 결합 프로파일을 변경시키는 하나 이상의 변형을 포함한다.

[0267] 인간 세포는 FcαR, FcεR, FcγR, FcRn 및 글리칸 수용체로부터 선택되는 다수의 막 결합 FcR을 발현할 수 있다. 일부 세포는 또한 가용성(엑토도메인) FcR을 발현할 수 있다(문헌[Fridman *et al.*, 1993, J Leukocyte Biology 54: 504-512] 참조). FcγR은 IgG 결합의 친화도(고/저) 및 생물학적 효과(활성화/저해)에 따라 추가로 나눌 수 있다. 인간 FcγRI는 유일한 '고친화도' 수용체인 것으로 광범위하게 간주되지만, 나머지는 모두 중간 내지 낮은 것으로 여겨진다. FcγRIIb는 세포내 ITIM 모티프에 의해 '저해' 기능성을 갖는 유일한 수용체이지만, 나머지는 모두 ITAM 모티프 또는 공통 FcγR--γ 사슬과의 페어링에 의해 '활성화'로서 고려된다. FcγRIIIb는 또한 활성이더라도, GPI 앵커를 통해 세포와 결합한다는 점에서 독특하다. 전체로서, 인간은 6개의 "표준" FcγR을 발현한다: FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa 및 FcγRIIIb. 이들 서열 이외에, 이들 패밀리에 걸쳐 퍼진 매우 다수의 서열 또는 동종이인자형 변이체가 있다. 이들 중 일부는 중요한 기능성 결과를 갖는 것으로 확인되었고, 따라서 때때로 이들 자신의 수용체 하위유형인 것으로 간주된다. 예는 $Fc\gamma RIIa^{H134R}$, $Fc\gamma RIIb^{I190T}$, $Fc\gamma RIIIa^{F158V}$, $Fc\gamma RIIIb^{NA1}$, $Fc\gamma RIIIb^{NA2}$ 및 $Fc\gamma RIII^{SH}$를 포함한다. 각각의 수용체 서열은 IgG의 4가지 하위부류에 대해 상이한 친화도를 갖는 것으로 나타났다: IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4(Bruhns, 1993, Blood 113:3716-3725). 다른 종은 다소 상이한 수 및 기능성의 FcγR을 가지며, 마우스 시스템이 지금까지 연구가 가장 잘 진행되었고 4가지의 FcγR, 즉, FcγRI FcγRIIb FcγRIII FcγRIV를 포함한다(Bruhns, 2012, Blood 119:5640-5649). 세포 상의 인간 FcγRI는 정상적으로는, IgG1/IgG3/IgG4에 대한 이의 친화도(약 $10^{-8}$ M) 및 혈청 중에서 이들 IgG의 농도(약 10 mg/㎖) 때문에 정상 혈청 조건에서 단량체 IgG에 의해 '점유될' 것으로 간주된다. 따라서, 세포 표면 상에서 FcγRI를 보유하는 세포는 결합된 다중특이성 IgG를 통해 대리로 이들의 항원 환경의 "선별" 또는 "샘플링"을 할 수 있는 것으로 간주된다. (약 $10^{-5}$ 내지 $10^{-7}$ M의 범위에서) IgG 하위부류에 대해 더 낮은 친화도를 갖는 다른 수용체는 "비점유"된 것으로 간주된다. 따라서 저친화도 수용체는 본래 항체 연루 면역 복합체의 검출 및 이 복합체에 의한 활성화에 민감하다. 항체 면역 복합체에서 증가된 Fc 밀도는 저친화도 FcγR에 대한 결합활성의 증가된 기능적 친화도를 초래한다. 이는 다수의 방법을 이용하여 시험관내에서 입증되었다(Shields *et al.*, 2001, J Biol Chem 276(9):6591-6604; Lux *et al.*, 2013, J Immunol 190:4315-4323). 이는 또한 인간에서 ITP를 치료하기 위한 항-RhD의 사용에서 주된 작용 방식 중 하나가 되는 것으로 연루되었다(Crow, 2008, Transfusion Medicine Reviews 22:103-116).

[0268] 다수의 세포 유형은 다중 유형의 FcγR 및 FcγR을 보유하는 세포에 대한 IgG를 발현시키거나 항체 면역 복합체의 결합은 생물학적 상황에 따라서 다수의 그리고 복잡한 결과를 가질 수 있다. 더 단순하게는, 세포는 활성, 저해 또는 혼합 신호를 수신할 수 있다. 이는 식세포작용(예를 들어, 대식세포 및 호중구), 항원 가공(예를 들

어, 수지상 세포), 감소된 IgG 생산(예를 들어, B 세포) 또는 탈과립(예를 들어, 호중구, 비만세포)과 같은 사건을 초래할 수 있다. FcγRIIb로부터의 억제 신호는 활성 신호보다 우세할 수 있다는 것을 뒷받침하는 데이터가 있다(Proulx, 2010, Clinical Immunology 135:422-429).

[0269] 하나 이상의 FcγR 수용체에 대한 결합을 변경하기 위해 이루어질 수 있는 다수의 유용한 Fc 치환이 존재한다. 증가된 결합뿐만 아니라 감소된 결합을 가져오는 치환이 유용할 수 있다. 예를 들어, FcγRIIIa에 대한 증가된 결합은 일반적으로 증가된 ADCC(항체 의존성 세포 매개 세포독성; FcγR을 발현하는 비특이적 세포독성 세포가 표적 세포 상의 결합된 항체를 인식하고 후속하여 표적 세포의 용해를 야기하는, 세포 매개 반응)를 가져오는 것으로 알려져 있다. 유사하게, FcγRIIb(억제성 수용체)에 대한 감소된 결합은 일부의 상황에서 또한 유익할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 아미노산 치환은 미국 특허 제2006/0024298호(특히 도 41), 미국 특허 제2006/0121032호, 미국 특허 제2006/0235208호, 미국 특허 제2007/0148170호 및 미국 특허 제2019/0100587호에 기재된 것을 포함한다. 사용되는 특정 변이체는 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 243A, 243L, 264A, 264V, 299T, 265A/297A/329A, 265N/297D/329G, 및 265E/297Q/329S를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0270] FcRn은 성인 및 아동의 혈청에서 IgG의 긴 반감기를 유지하는 데 중요한 역할을 가진다. 수용체는 IgG 분자를 분해로부터 보호하고, 이어서, 혈액에서 pH 7.4보다 더 높게 방출하는 산성화된 소포(pH<6.5)에서 IgG에 결합한다.

[0271] FcRn은 백혈구 Fc 수용체와는 다르며, 대신에, MHC 클래스 I 분자와 구조적 유사성을 가진다. 3개의 세포외 도메인을 포함하는 막 결합 사슬에 비공유적으로 부착되는 $\beta_2$-마이크로글로불린 쇄로 구성되는 이종이합체가 있다. $\beta_2$-마이크로글로불린과 함께 탄수화물 사슬을 포함하는 이들 도메인 중 하나는 Fc의 CH2와 CH3 도메인 사이의 부위와 상호작용한다. 상호작용은 pH<6.5에서 양으로 하전되는 IgG 상의 히스티딘 잔기에 대해 생성된 염 브리지를 포함한다. 더 높은 pH에서, His 잔기는 이들의 양전하를 상실하고, FcRn-IgG 상호작용은 약화되며, IgG는 해리된다.

[0272] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 인간 FcRn에 결합하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0273] 일 실시형태에서, Fc 도메인은 310번 위치 및 일부 경우에 또한 435번 위치에서 히스티딘 잔기를 포함하는 (예를 들어, 1개 또는 2개의) Fc 영역을 가진다. 이들 히스티딘 잔기는 인간 FcRn 결합에 중요하다. 일 실시형태에서, 310 및 435번 위치에서 히스티딘 잔기는 천연 잔기이며, 즉, 310 및 435번 위치는 변형되지 않는다. 대안적으로, 이들 히스티딘 잔기 중 하나 또는 둘 다는 변형의 결과로서 존재할 수 있다.

[0274] CD19 결합 분자는 FcRn에 대한 Fc 결합을 변경시키는 하나 이상의 Fc 영역을 포함할 수 있다. 변경된 결합은 증가된 결합 또는 감소된 결합일 수 있다.

[0275] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 대응하는 천연 면역글로불린보다 더 큰 친화도 및 결합활성으로 FcRn에 결합하도록 적어도 하나의(선택적으로는 둘 다) Fc 영역이 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0276] FcRn 수용체에 대한 결합을 증가시키고 혈청 반감기를 증가시키는 비제한적인 예로서 434S, 434A, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 436I 또는 V/434S, 436V/428L 및 259I/308F/428L을 포함하는 Fc 치환은 미국 특허 제2009/0163699호에 기재되어 있다.

[0277] 일 실시형태에서, Fc 영역은 250번 위치에서 트레오닌 잔기를 글루타민 잔기로 치환(T250Q)함으로써 변형된다.

[0278] 일 실시형태에서, Fc 영역은 252번 위치에서 메티오닌 잔기를 티로신 잔기로 치환(M252Y)함으로써 변형된다.

[0279] 일 실시형태에서, Fc 영역은 254번 위치에서 세린 잔기를 트레오닌 잔기로 치환(S254T)함으로써 변형된다.

[0280] 일 실시형태에서, Fc 영역은 256번 위치에서 트레오닌 잔기를 글루탐산 잔기로 치환(T256E)함으로써 변형된다.

[0281] 일 실시형태에서, Fc 영역은 307번 위치에서 트레오닌 잔기를 알라닌 잔기로 치환(T307A)함으로써 변형된다.

[0282] 일 실시형태에서, Fc 영역은 307번 위치에서 트레오닌 잔기를 프롤린 잔기로 치환(T307P)함으로써 변형된다.

[0283] 일 실시형태에서, Fc 영역은 308번 위치에서 발린 잔기를 시스테인 잔기로 치환(V308C)함으로써 변형된다.

[0284] 일 실시형태에서, Fc 영역은 308번 위치에서 발린 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환(V308F)함으로써 변형된다.

[0285] 일 실시형태에서, Fc 영역은 308번 위치에서 발린 잔기를 프롤린 잔기로 치환(V308P)함으로써 변형된다.

[0286] 일 실시형태에서, Fc 영역은 311번 위치에서 글루타민 잔기를 알라닌 잔기로 치환(Q311A)함으로써 변형된다.

[0287] 일 실시형태에서, Fc 영역은 311번 위치에서 글루타민 잔기를 아르기닌 잔기로 치환(Q311R)함으로써 변형된다.

[0288] 일 실시형태에서, Fc 영역은 428번 위치에서 메티오닌 잔기를 류신 잔기로 치환(M428L)함으로써 변형된다.

[0289] 일 실시형태에서, Fc 영역은 433번 위치에서 히스티딘 잔기를 리신 잔기로 치환(H433K)함으로써 변형된다.

[0290] 일 실시형태에서, Fc 영역은 434번 위치에서 아스파라긴 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환(N434F)함으로써 변형된다.

[0291] 일 실시형태에서, Fc 영역은 434번 위치에서 아스파라긴 잔기를 티로신 잔기로 치환(N434Y)함으로써 변형된다.

[0292] 일 실시형태에서, Fc 영역은 252번 위치에서 메티오닌 잔기를 티로신 잔기로, 254번 위치에서 세린 잔기를 트레오닌 잔기로, 256번 위치에서 트레오닌 잔기를 글루탐산 잔기로 치환(M252Y/S254T/T256E)함으로써 변형된다.

[0293] 일 실시형태에서, Fc 영역은 308번 위치에서 발린 잔기를 프롤린 잔기로, 434번 위치에서 아스파라긴 잔기를 티로신 잔기로 치환(V308P/N434Y)함으로써 변형된다.

[0294] 일 실시형태에서, Fc 영역은 252번 위치에서 메티오닌 잔기를 티로신 잔기로, 254번 위치에서 세린 잔기를 트레오닌 잔기로, 256번 위치에서 트레오닌 잔기를 글루탐산 잔기로, 433번 위치에서 히스티딘 잔기를 리신 잔기로, 434번 위치에서 아스파라긴 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환(M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F)함으로써 변형된다.

[0295] 상기 열거된 임의의 변형은 FcRn 결합을 변경시키도록 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0296] 일 실시형태에서, Fc 도메인이 대응하는 천연 면역글로불린보다 더 낮은 친화도 및 결합활성으로 FcRn에 결합하도록, CD19 결합 분자는 Fc 영역 중 하나 또는 둘 다가 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0297] 일 실시형태에서, Fc 영역은 310번 위치 및/또는 435번 위치에서 히스티딘 이외의 임의의 아미노산 잔기를 포함한다.

[0298] CD19 결합 분자는 Fc 영역의 하나 또는 둘 다가 FcɣRIIb에 대한 결합을 증가시키는 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. FcɣRIIb는 인간에서의 유일한 억제 수용체이며, B 세포 상에서 발견되는 유일한 Fc 수용체이다.

[0299] 일 실시형태에서, Fc 영역은 238번 위치에서 프롤린 잔기를 아스파르트산 잔기로 치환(P238D)함으로써 변형된다.

[0300] 일 실시형태에서, Fc 영역은 258번 위치에서 글루탐산 잔기를 알라닌 잔기로 치환(E258A)함으로써 변형된다.

[0301] 일 실시형태에서, Fc 영역은 267번 위치에서 세린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(S267A)함으로써 변형된다.

[0302] 일 실시형태에서, Fc 영역은 267번 위치에서 세린 잔기를 글루탐산 잔기로 치환(S267E)함으로써 변형된다.

[0303] 일 실시형태에서, Fc 영역은 328번 위치에서 류신 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환(L328F)함으로써 변형된다.

[0304] 일 실시형태에서, Fc 영역은 258번 위치에서 글루탐산 잔기를 알라닌 잔기로, 267번 위치에서 세린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(E258A/S267A)함으로써 변형된다.

[0305] 일 실시형태에서, Fc 영역은 267번 위치에서 세린 잔기를 글루탐산 잔기로, 328번 위치에서 류신 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환(S267E/L328F)함으로써 변형된다.

[0306] 상기 열거된 임의의 변형은 FcɣRIIb 결합을 증가시키도록 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0307] 일 실시형태에서, FcɣR에 대한 감소된 결합을 나타내는 Fc 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자가 제공된다.

[0308] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 Fc 영역 중 하나 또는 둘 다가 FcɣR에 대한 Fc 결합을 감소시키는 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0309] Fc 도메인은 IgG1로부터 유래될 수 있다.

[0310] 일 실시형태에서, Fc 영역은 234번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(L234A)함으로써 변형된다.

[0311] 일 실시형태에서, Fc 영역은 235번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(L235A)함으로써 변형된다.

[0312] 일 실시형태에서, Fc 영역은 236번 위치에서 글리신 잔기를 아르기닌 잔기로 치환(G236R)함으로써 변형된다.

[0313] 일 실시형태에서, Fc 영역은 297번 위치에서 아스파라긴 잔기를 알라닌 잔기로(N297A) 또는 글루타민 잔기로(N297Q) 치환함으로써 변형된다.

[0314] 일 실시형태에서, Fc 영역은 298번 위치에서 세린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(S298A)함으로써 변형된다.

[0315] 일 실시형태에서, Fc 영역은 328번 위치에서 류신 잔기를 아르기닌 잔기로 치환(L328R)함으로써 변형된다.

[0316] 일 실시형태에서, Fc 영역은 234번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로, 235번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(L234A/L235A)함으로써 변형된다.

[0317] 일 실시형태에서, Fc 영역은 234번 위치에서 페닐알라닌 잔기를 알라닌 잔기로, 235번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(F234A/L235A)함으로써 변형된다.

[0318] 일 실시형태에서, Fc 영역은 236번 위치에서 글리신 잔기를 아르기닌 잔기로, 328번 위치에서 류신 잔기를 아르기닌 잔기로 치환(G236R/L328R)함으로써 변형된다.

[0319] 일 실시형태에서, Fc 영역은 265번 위치에서 아스파르테이트 잔기를 알라닌 잔기로, 297번 위치에서 아스파라긴 잔기를 알라닌 잔기로, 329번 위치에서 프롤린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(D265A/N297A/P329A)함으로써 변형된다.

[0320] 일 실시형태에서, Fc 영역은 265번 위치에서 아스파르테이트 잔기를 아스파라긴 잔기로, 297번 위치에서 아스파라긴 잔기를 아스파르테이트 잔기로, 329번 위치에서 프롤린 잔기를 글리신 잔기로 치환(D265N/N297D/P329G)함으로써 변형된다.

[0321] 일 실시형태에서, Fc 영역은 265번 위치에서 아스파르테이트 잔기를 글루타메이트 잔기로, 297번 위치에서 아스파라긴 잔기를 글루타민 잔기로, 329번 위치에서 프롤린 잔기를 세린 잔기로 치환(D265E/N297Q/P329S)함으로써 변형된다.

[0322] 상기 열거된 임의의 변형은 FcɣR 결합을 감소시키도록 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0323] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 Fc 영역 중 하나 또는 둘 다가 FcɣRII에 대한 Fc의 결합에 영향을 미치는 일 없이 FcɣRIIIa에 대한 Fc 결합을 감소시키는 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0324] 일 실시형태에서, Fc 영역은 239번 위치에서 세린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(S239A)함으로써 변형된다.

[0325] 일 실시형태에서, Fc 영역은 269번 위치에서 글루탐산 잔기를 알라닌 잔기로 치환(E269A)함으로써 변형된다.

[0326] 일 실시형태에서, Fc 영역은 293번 위치에서 글루탐산 잔기를 알라닌 잔기로 치환(E293A)함으로써 변형된다.

[0327] 일 실시형태에서, Fc 영역은 296번 위치에서 티로신 잔기를 페닐알라닌 잔기로 치환(Y296F)함으로써 변형된다.

[0328] 일 실시형태에서, Fc 영역은 303번 위치에서 발린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(V303A)함으로써 변형된다.

[0329] 일 실시형태에서, Fc 영역은 327번 위치에서 알라닌 잔기를 글리신 잔기로 치환(A327G)함으로써 변형된다.

[0330] 일 실시형태에서, Fc 영역은 338번 위치에서 리신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(K338A)함으로써 변형된다.

[0331] 일 실시형태에서, Fc 영역은 376번 위치에서 아스파르트산 잔기를 알라닌 잔기로 치환(D376A)함으로써 변형된다.

[0332] 상기 열거된 임의의 변형은 FcɣRIIIa 결합을 감소시키도록 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0333] FcR 결합이 감소한 Fc 영역 변이체는 "FcɣR 절제 변이체", "FcɣR 침묵 변이체" 또는 "Fc 넉아웃(FcKO 또는 KO)" 변이체라 칭해질 수 있다. 일부 치료학적 적용의 경우, 추가의 작용 메커니즘을 회피하기 위해 Fcɣ 수용체(예를 들어, FcɣR1, FcɣRIIa, FcɣRIIb, FcɣRIIIa) 중 하나 이상 또는 모두에 대한 Fc 도메인의 정상 결합을 감소 또는 제거하는 것이 바람직하다. 즉, 예를 들어, 많은 실시형태에서, 특히 CD3과 1가로 결합하는 MBM의 사용 시, ADCC 활성을 제거 또는 유의하게 감소시키기 위해 FcɣRIIIa 결합을 절제하는 것이 일반적으로 바람직하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 MBM의 Fc 영역 중 적어도 하나는 하나 이상의 Fcɣ 수용체 절제 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 영역의 둘 다는 하나 이상의 Fcɣ 수용체 절제 변이체를 포함한다. 이러한 절제 변이체는 표 3에 도시되어 있고, 각각은 독립적으로 그리고 선택적으로 포함되거나 제외될 수 있으며, 절제 변이체를 사용하는 일부 양태는 G236R/L328R, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K,

E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del, D265A/N297A/P329A, D265N/N297D/P329G 및 D265E/N297Q/P329S("del"은 결실을 함축하고, 예를 들어, G236del은 236번 위치에서 글리신의 결실을 지칭함)로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 명세서에 언급된 절제 변이체는 FcγR 결합을 절제하지만 일반적으로 FcRn 결합은 절제하지 않음을 주목해야 한다.

[0334] [표 3]

표 3
절제 변이체

| 변이체 | 변이체(들), 계속 |
|---|---|
| G236R | P329K |
| S239G | A330L |
| S239K | A330S/P331S |
| S239Q | I332K |
| S239R | I332R |
| V266D | V266D/A327Q |
| S267K | V266D/P329K |
| S267R | S267R/A327Q |
| H268K | S267R/P329K |
| E269R | G236R/L328R |
| 299R | E233P/L234V/L235A/G236del/S239K |
| 299 K | E233P/L234V/L235A/G236del/S267K |
| K322A | E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G |
| A327G | E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G |
| A327L | E233P/L234V/L235A/G236del |
| A327N | S239K/S267K |
| A327Q | 267K/P329K |
| L328E | D265A/N297A/P329A |
| L328R | D265N/N297D/P329G |
| P329A | D265E/N297Q/P329S |
| P329H | |

[0335]

[0336] 일부 실시형태에서, 본 발명의 MBM은 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 Fc 영역 및/또는 제2 Fc 영역은 E233P, L234V, L235A, G236del 및 S267K의 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0337] 인간 IgG1의 Fc 도메인은 Fcγ 수용체에 가장 높은 결합을 갖고, 이에 따라 이종이합체성 항체의 골격에서의 불변 도메인(또는 Fc 도메인)이 IgG1일 때 절제 변이체가 사용될 수 있다.

[0338] IgG1 배경에서의 절제 변이체에 대안적으로 또는 이것 이외에, 297번 위치에서의 글리코실화에서의 돌연변이, 예를 들어, 알라닌 잔기(N297A) 또는 글루타민 잔기(N297Q)에 의한 297번 위치에서의 아스파라긴 잔기의 치환은, 예를 들어, FcγRIIIa에 대한 결합을 유의미하게 절제할 수 있다. 인간 IgG2 및 IgG4는 Fcγ 수용체에 대한 자연적으로 감소된 결합을 갖고, 이에 따라 이 골격은 절제 변이체와 함께 또는 이것 없이 사용될 수 있다.

[0339] **7.4.1.2. 변경된 보체 결합을 갖는 Fc 도메인**

[0340] CD19 결합 분자는 Fc 영역의 하나 또는 둘 다가 보체에 대한 Fc 결합을 변경시키는 하나 이상의 변형을 포함하

는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 변경된 보체 결합은 증가된 결합 또는 감소된 결합일 수 있다.

[0341] 일 실시형태에서, Fc 영역은 C1q에 대한 결합을 감소시키는 하나 이상의 변형을 포함한다. 고전적 보체 경로의 개시는 항원 결합된 IgG 및 IgM의 CH2 도메인에 대한 육합체 C1q 단백질의 결합에 의해 시작된다.

[0342] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 Fc 영역 중 하나 또는 둘 다가 C1q에 대한 Fc 결합을 감소시키는 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함한다.

[0343] 일 실시형태에서, Fc 영역은 234번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(L234A)함으로써 변형된다.

[0344] 일 실시형태에서, Fc 영역은 235번 위치에서 류신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(L235A)함으로써 변형된다.

[0345] 일 실시형태에서, Fc 영역은 235번 위치에서 류신 잔기를 글루탐산 잔기로 치환(L235E)함으로써 변형된다.

[0346] 일 실시형태에서, Fc 영역은 237번 위치에서 글리신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(G237A)함으로써 변형된다.

[0347] 일 실시형태에서, Fc 영역은 322번 위치에서 리신 잔기를 알라닌 잔기로 치환(K322A)함으로써 변형된다.

[0348] 일 실시형태에서, Fc 영역은 331번 위치에서 프롤린 잔기를 알라닌 잔기로 치환(P331A)함으로써 변형된다.

[0349] 일 실시형태에서, Fc 영역은 331번 위치에서 프롤린 잔기를 세린 잔기로 치환(P331S)함으로써 변형된다.

[0350] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 IgG4로부터 유래되는 Fc 도메인을 포함한다. IgG4는 IgG1보다 자연적으로 더 낮은 보체 활성화 프로파일을 갖지만, 또한 FcγR의 결합보다 더 약한 결합을 가진다. 따라서, 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 IgG4 Fc 도메인을 포함하고, 또한 FcγR 결합을 증가시키는 하나 이상의 변형을 포함한다.

[0351] 상기 열거된 임의의 변형은 C1q 결합을 감소시키도록 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0352] **7.4.1.3. 변경된 디설파이드 구조를 갖는 Fc 도메인**

[0353] CD19 결합 분자는 시스테인 잔기를 생성하고/하거나 제거하기 위한 하나 이상의 변형을 포함하는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 시스테인 잔기는 폴리펩티드 단량체의 개별 쌍 사이에 디설파이드 브리지를 형성함으로써, Fc-기반 다중특이성 결합 분자의 자발적 조립에서 중요한 역할을 한다. 따라서, 시스테인 잔기의 수 및/또는 위치를 변경시킴으로써, 개선된 치료적 특성을 갖는 단백질을 생성하기 위해 CD19 결합 분자의 구조를 변형시킬 수 있다.

[0354] 본 발명의 CD19 결합 분자는 Fc 영역 중 하나 또는 둘 다, 예를 들어, Fc 영역 둘 다가 309번 위치에서 시스테인 잔기를 포함하는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 309번 위치에서 시스테인 잔기는 변형에 의해 생성되며, 예를 들어, IgG1로부터 유래된 Fc 도메인에 대해, 309번 위치에서 류신 잔기는 시스테인 잔기로 치환(L309C)되고, IgG2로부터 유래된 Fc 도메인에 대해, 309번 위치에서 발린 잔기는 시스테인 잔기로 치환(V309C)된다.

[0355] 일 실시형태에서, Fc 영역은 308번 위치에서 발린 잔기를 시스테인 잔기로 치환(V308C)함으로써 변형된다.

[0356] 일 실시형태에서, 힌지 영역에서 2개의 디설파이드 결합은 코어 힌지 서열 CPPC(서열번호 55)를 SPPS(서열번호 56)로 돌연변이시킴으로써 제거된다.

[0357] **7.4.1.4. 변경된 글리코실화를 갖는 Fc 도메인**

[0358] 특정 양태에서, 대응하는 면역글로불린보다 소수의 글리코실화 부위를 포함하는 제조 가능성이 개선된 CD19 결합 분자가 제공된다. 이들 단백질은 덜 복잡한 번역후 글리코실화 패턴을 가지며, 따라서 제조가 더 단순하고 비용이 덜 든다.

[0359] 일 실시형태에서, CH2 도메인 내 글리코실화 부위는 297번 위치에서 아스파라긴 잔기를 알라닌 잔기로(N297A) 또는 글루타민 잔기로(N297Q) 치환함으로써 제거된다. 개선된 제조 가능성 이외에, 이들 아글리코실 돌연변이체는 또한 본 명세서에서 상기 기재한 바와 같은 FcγR 결합을 감소시킨다.

[0360] 일부 실시형태에서, 변경된 유형의 글리코실화를 갖는 CD19 결합 분자, 예컨대 감소된 양의 푸코실 잔기를 갖는 하이포푸코실화(hypofucosylated) 항체 또는 증가된 이등분면(bisecting) GlcNac 구조를 갖는 항체가 제조될 수 있다. 이러한 변경된 글리코실화 패턴은 항체의 ADCC 능력을 증가시키는 것으로 입증되었다. 이러한 탄수화물 변형은, 예를 들어, 변경된 글리코실화 조직을 갖는 숙주 세포에서 CD19 결합 분자를 발현시킴으로써 달성될 수

있다. 변경된 글리코실화 조직을 갖는 세포는 당해 분야에 기재되어 있고, CD19 결합 분자를 발현시켜 이로써 변경된 글리코실화를 갖는 CD19 결합 분자를 생성하는 숙주 세포로서 사용될 수 있다. 예를 들어, Hang 등의 유럽 특허 제1,176,195호는 세포주에서 발현된 항체가 하이포푸코실화를 나타내도록, 푸코실 트랜스퍼라제를 암호화하는 FUT8 유전자가 기능적으로 파괴된 세포주를 기재하고 있다. Presta의 PCT 공개 WO03/035835에는 푸코스를 Asn(297)-연결된 탄수화물에 부착시키는 능력이 감소되어, 해당 숙주 세포에서 발현되는 항체의 저푸코실화를 또한 초래하는 변이형 CHO 세포주, Lec13 세포가 기재되어 있다(또한 문헌[Shields *et al.*, 2002, J. Biol. Chem. 277:26733-26740). Umana 등의 PCT 공개 WO 99/54342에는 당단백질-변형 글리코실 트랜스퍼라아제(예컨대 베타(1,4)-N 아세틸글루코사미닐트랜스퍼라아제 III(GnTIII))를 발현하도록 조작된 세포주(따라서 조작된 세포주에서 발현된 항체는 증가된 양분성 GlcNac 구조를 나타내며 이는 항체의 증가된 ADCC 활성을 초래함)가 기재되어 있다(또한 문헌[Umana *et al.*, Nat. Biotech. 17:176-180, 1999) 참조].

[0361] **7.4.1.5. Fc 이종이합체화**

[0362] 다수의 다중특이성 분자 형식은, 천연 면역글로불린과 달리, 동일하지 않은 항원 결합 도메인(또는 이의 부분, 예를 들어, Fab의 VH 또는 VH-CH1)에 작동 가능하게 연결된 두 Fc 영역 사이의 이합체화를 수반한다. Fc 도메인을 형성하는 2개의 Fc 영역의 부적절한 이종이합체화는 항상 목적하는 다중특이성 분자 수율을 증가시키는 데 장애가 되었고, 정제에 대한 문제를 나타낸다. 예를 들어, EP 1870459A1; 미국 특허 제5,582,996호; 미국 특허 제5,731,168호; 미국 특허 제5,910,573호; 미국 특허 제5,932,448호; 미국 특허 제6,833,441호; 미국 특허 제7,183,076호; 미국 출원 공개 제2006204493A1호; 및 PCT 공개 WO2009/089004A1에 개시된 바와 같은 당업계에서 사용 가능한 다양한 접근법이 CD19 결합 분자(및 특히 본 개시내용의 MBM에서)에 존재할 수 있는 Fc 영역의 이합체화를 향상시키는 데 사용될 수 있다.

[0363] 본 발명은 Fc 이종이합체, 즉, 이종성의, 동일하지 않은 Fc 영역을 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자를 제공한다. 이종이합체화 전략은 상이한 ABM에 작동 가능하게 연결된 Fc 영역(또는 이의 일부, 예를 들어, Fab의 VH 또는 VH-CH1)의 이합체화를 향상시키기 위해, 동일한 ABM 또는 이의 부분에 작동 가능하게 연결된 Fc 영역의 이합체화를 감소시키기 위해 사용된다. 전형적으로, Fc 이종이합체에서 각각의 Fc 영역은 항체의 CH3 도메인을 포함한다. CH3 도메인은 앞서 언급한 섹션에서 기재한 바와 같이, 임의의 아이소타입, 부류 또는 하위부류의, 일부 경우에 IgG(IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4) 부류의 항체의 불변 영역으로부터 유래된다.

[0364] 전형적으로, MBM은 CH3 도메인에 추가로 다른 항체 단편, 예컨대, CH1 도메인, CH2 도메인, 힌지 도메인, VH 도메인(들), VL 도메인(들), CDR(들) 및/또는 본 명세서에 기재된 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 2개의 이종-폴리펩티드는 이중특이성 또는 다중특이성 분자를 형성하는 2개의 중쇄이다. CH3 도메인에서 2개의 상이한 중쇄의 이종이합체화는 목적하는 항체 또는 항체-유사 분자를 일으키지만, 동일한 중쇄의 동형이합체화는 목적하는 항체 또는 분자의 수율을 감소시킬 것이다. 예시적인 실시형태에서, 2개 이상의 이종-폴리펩티드 사슬은 CH3 도메인을 포함하고 본 발명의 상기 기재한 임의의 다중특이성 분자 형식의 분자를 형성하는 2개의 사슬을 포함한다. 일 실시형태에서, CH3 도메인을 포함하는 2개의 이종-폴리펩티드 사슬은 비변형 사슬에 비해 폴리펩티드의 이종이합체성 회합을 선호하는 변형을 포함한다. 변형 전략의 다양한 예는 하기 표 4 및 섹션 7.4.1.5.1 내지 7.4.1.5.7에 제공된다.

[0365] [표 4]

[0366]

**표 4**
**Fc 이종이합체화 전략**

| 번호 | 전략 | CH3 도메인 1 | CH3 도메인 2 | 참고문헌 |
|---|---|---|---|---|
| Fc 1 | 노브-인투-홀(Y-T) | T366Y | Y407T | Ridgway *et al.*, 1996, Protein Eng 9:617-21 |
| Fc 2 | 노브-인투-홀(CW-CSAV) | S354C,T366W | Y349C, T366S, L368A, Y407V | Atwell *et al.*, 1997, J Mol Biol. 270(1):26-35; Merchant *et al.*, 1998, Nat Biotechnol 16:677-681 |
| Fc 3 | HA-TF | S364H, F405A | Y349T, T394F | Moore *et al.*, 2011, MAbs 3(6):546-57 |
| Fc 4 | ZW1 (VYAV-VLLW) | T350V, L351Y, F405A, Y407V | T350V, T366L, K392L, T394W | Von Kreudenstein *et al.*, 2013, MAbs 5:646-54 |
| Fc 5 | CH3 전하쌍(DD-KK) | K392D, K409D | E356K, D399K | Gunasekaran *et al.*, 2010, J Biol Chem 285:19637-46 |
| Fc 6 | IgG1 힌지, CH3 전하쌍(EEE-RRR) | IgG1: D221E, P228E, L368E | IgG1: D221R, P228R, K409R | Strop *et al.*, 2012, J Mol Biol 420:204-19 |

[0367]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

| 번호 | 전략 | CH3 도메인 1 | CH3 도메인 2 | 참고문헌 |
|---|---|---|---|---|
| Fc 7 | IgG2 힌지, CH3 전하쌍(EEE-RRRR) | IgG2: C223E, P228E, L368E | IgG2: C223R, E225R, P228R, K409R | Strop *et al.*, 2012, J Mol Biol 420:204-19 |
| Fc 8 | EW-RVT | K360E, K409W, | Q347R, D399V, F405T | Choi *et al.*, 2013, Mol Cancer Ther 12:2748-59 |
| Fc 9 | EW-RVTS-S | K360E, K409W, Y349C | Q347R, D399V, F405T, S354C | Choi *et al.*, 2015, Mol Immunol 65:377-83 |
| Fc 10 | 바이클론(Biclonic) | 366K (+351K) | 351D 또는 349, 368, 349, 또는 349 + 355 에서 E 또는 D | Geuijen *et al.*, 2014, Journal of Clinical Oncology 32:suppl:560 |
| Fc11 | 듀오바디(DuoBody)(L-R) | F405L | K409R | Labrijn *et al.*, 2013, Proc Natl Acad Sci USA 110:5145-50 |
| Fc12 | 씨드바디(SEEDbody) | IgG/A 키메라 | IgG/A 키메라 | Davis *et al.*, 2010, Protein Eng Des Sel 23:195-202 |
| Fc13 | BEAT | TCRα 계면으로부터의 잔기 | TCRβ 계면으로부터의 잔기 | Moretti *et al.*, 2013, BMC Proceedings 7(Suppl 6):O9 |
| Fc14 | 7.8.60 (DMA-RRVV) | K360D, D399M, Y407A | E345R, Q347R, T366V, K409V | Leaver-Fey *et al.*, Structure 24:641-51 |
| Fc 15 | 20.8.34 (SYMV-GDQA) | Y349S, K370Y, T366M, K409V | E356G, E357D, S364Q, Y407A | Leaver-Fey *et al.*, Structure 24:641-51 |
| Fc 16 | 왜곡(왜곡) 변이체 12757 | 없음 | 없음 | US 2016/0355600 의 도 34 |
| Fc17 | 왜곡 변이체 12758 | L368D, K370S | S364K | US 2016/0355600 의 도 34 |
| Fc18 | 왜곡 변이체 12759 | L368D, K370S | S364K, E357L | US 2016/0355600 의 도 34 |
| Fc19 | 왜곡 변이체 12760 | L368D, K370S | S364K, E357Q | US 2016/0355600 의 도 34 |
| Fc20 | 왜곡 변이체 12761 | T411E, K360E, Q362E | D401K | US 2016/0355600 의 도 34 |
| Fc21 | 왜곡 변이체 12496 | L368E, K370S | S364K | US 2016/0355600 의 도 34 |
| Fc22 | 왜곡 변이체 12511 | K370S | S364K | US 2016/0355600 의 도 34 |
| Fc23 | 왜곡 변이체 12840 | L368E, K370S | S364K, E357Q | US 2016/0355600 의 도 34 |
| Fc24 | 왜곡 변이체 12841 | K370S | S364K, E357Q | US 2016/0355600 의 도 34 |
| Fc25 | 왜곡 변이체 12894 | L368E, K370S | S364K | US 2016/0355600 의 도 34 |
| Fc26 | 왜곡변이체 12895 | K370S | S364K | US 2016/0355600 의 도 34 |
| Fc27 | 왜곡변이체 12896 | L368E, K370S | S364K, E357Q | US 2016/0355600 의 도 34 |

[0368]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

| 번호 | 전략 | CH3 도메인 1 | CH3 도메인 2 | 참고문헌 |
|---|---|---|---|---|
| Fc28 | 왜곡변이체 12901 | K370S | S364K, E357Q | US 2016/0355600 의 도 34 |
| Fc29 | pI_ISO(-) | I199T, N203D, K274Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, DEL447 | | US 2016/0355600 의 도 31 |
| Fc30 | pI_(-)_등전자성_A | N208D, Q295E, N384D, Q418E, N421D | | US 2016/0355600 의 도 31 |
| Fc31 | pI_(-)_등전자성_B | N208D, Q295E, Q418E, N421D | | US 2016/0355600 의 도 31 |
| Fc32 | pI_ISO(+RR) | Q196K, I199T, P217R, P228R, N276K | | US 2016/0355600 의 도 31 |
| Fc33 | pI_ISO(+) | Q196K, I199T, N276K | | US 2016/0355600 의 도 31 |
| Fc34 | pI_(+) 등전자성_A | E269Q, E272Q, E283Q, E357Q, | | US 2016/0355600 의 도 31 |
| Fc35 | pI_(+)_등전자성_B | E269Q, E272Q, E283Q | | US 2016/0355600 의 도 31 |
| Fc36 | pI_(+) 등전자성_E269Q, E272Q | E269Q, E272Q | | US 2016/0355600 의 도 31 |
| Fc37 | pI_(+)_등전자성_E269Q, E283Q | E269Q, E283Q | | US 2016/0355600 의 도 31 |
| Fc38 | pI_(+) 등전자성_E2720, E283Q | E272Q, E283Q | | US 2016/0355600 의 도 31 |
| Fc39 | pI_(+)_등전자성_E269Q | E269Q | | US 2016/0355600 의 도 31 |
| Fc40 | 이종이합체화 | F405A | T394F | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc41 | 이종이합체화 | S364D | Y349K | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc42 | 이종이합체화 | S364E | L368K | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc43 | 이종이합체화 | S364E | *Y349K* | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc44 | 이종이합체화 | S364F | K370G | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc45 | 이종이합체화 | S364H | Y349K | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc46 | 이종이합체화 | S364H | Y349T | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc47 | 이종이합체화 | S364Y | K370G | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc48 | 이종이합체화 | T411K | K370E | US 2016/0355600 의 도 30A |

[0369]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

| 번호 | 전략 | CH3 도메인 1 | CH3 도메인 2 | 참고문헌 |
|---|---|---|---|---|
| Fc49 | 이종이합체화 | V397S,F405A | T394F | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc50 | 이종이합체화 | K370R,T411K | K370E,T411E | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc51 | 이종이합체화 | L351E,S364D | Y349K, L351K | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc52 | 이종이합체화 | L351E, S364E | Y349K, L351K | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc53 | 이종이합체화 | L351E, T366D | L351K, T366K | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc54 | 이종이합체화 | P395T,V397S, F405A | T394F | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc55 | 이종이합체화 | S364D, K370G | S364Y, K370R | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc56 | 이종이합체화 | S364D, T394F | Y349K, F405A | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc57 | 이종이합체화 | S364E, F405A | Y349K, T394F | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc58 | 이종이합체화 | S364E, F405S | Y349K, T394Y | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc59 | 이종이합체화 | S364E, T411E | Y349K,D401K | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc60 | 이종이합체화 | S364H,D401K | Y349T, T411E | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc61 | 이종이합체화 | S364H, F405A | Y349T, T394F | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc62 | 이종이합체화 | S364H, T394F | Y349T, F405A | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc63 | 이종이합체화 | Y349C, S364E | Y349K, S354C | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc64 | 이종이합체화 | L351E, S364D, F405A | Y349K, L351K, T394F | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc65 | 이종이합체화 | L351K, S364H, D401K | Y349T, L351E, T411E | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc66 | 이종이합체화 | S364E, T411E, F405A | Y349K, T394F, D401K | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc67 | 이종이합체화 | S364H,D401K, F405A | Y349T, T394F, T411E | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc68 | 이종이합체화 | S364H, F405A, T411E | Y349T, T394F, D401K | US 2016/0355600 의 도 30A |
| Fc69 | 이종이합체화 | T411E, K360E, N390D | D401K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc70 | 이종이합체화 | T411E, Q362E, N390D | D401K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 71 | 이종이합체화 | T411E, Q347R | D401K, K360D | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc72 | 이종이합체화 | T411E, Q347R | D401K, K360E | US 2016/0355600 의 도 30C |

[0370]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

| 번호 | 전략 | CH3 도메인 1 | CH3 도메인 2 | 참고문헌 |
|---|---|---|---|---|
| Fc 73 | 이종이합체화 | T411E, K360 | D401K, Q347K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 74 | 이종이합체화 | T411E, K360D | D401K, Q347R | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 75 | 이종이합체화 | T411E, K360E | D401K, Q347K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 76 | 이종이합체화 | T411E, K360E | D401K, Q347R | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 77 | 이종이합체화 | T411E, S364K | D401K, K370S | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc78 | 이종이합체화 | T411E, K370S | D401K, S364K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc79 | 이종이합체화 | Q347E | E357Q | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc80 | 이종이합체화 | Q347E | E357Q, Q362K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 81 | 이종이합체화 | K360D, Q362E | Q347R | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 82 | 이종이합체화 | K360D, Q362E | D401K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 83 | 이종이합체화 | K360D, Q362E | Q347R, D401K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc84 | 이종이합체화 | K360E, Q362E | Q347R | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 85 | 이종이합체화 | K360E, Q362E | D401K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 86 | 이종이합체화 | K360E, Q362E | Q347R, D401K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 87 | 이종이합체화 | Q362E, N390D | D401K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 88 | 이종이합체화 | Q347E, K360D | D401N | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 89 | 이종이합체화 | K360D | Q347R, N390K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 90 | 이종이합체화 | K360D | N390K, D401N | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 91 | 이종이합체화 | K360E | Y349H | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 92 | 이종이합체화 | K370S, Q347E | S364K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 93 | 이종이합체화 | K370S, E357L | S364K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 94 | 이종이합체화 | K370S, E357Q | S364K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 95 | 이종이합체화 | K370S, Q347E, E357L | S364K | US 2016/0355600 의 도 30C |
| Fc 96 | 이종이합체화 | K370S, Q347E, E357Q | S364K | US 2016/0355600 의 도 30C |

[0371]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

| 번호 | 전략 | CH3 도메인 1 | CH3 도메인 2 | 참고문헌 |
|---|---|---|---|---|
| Fc 97 | 이종이합체화 | L368D, K370S, Q347E | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 98 | 이종이합체화 | L368D, K370S, E357L | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 99 | 이종이합체화 | L368D, K370S, E357Q | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 100 | 이종이합체화 | L368D, K370S, Q347E, E357L | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc101 | 이종이합체화 | L368D, K370S, Q347E, E357Q | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 102 | 이종이합체화 | L368E, K370S, Q347E | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc103 | 이종이합체화 | L368E, K370S, E357L | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 104 | 이종이합체화 | L368E, K370S, E357Q | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 105 | 이종이합체화 | L368E, K370S, Q347E, E357L | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc106 | 이종이합체화 | L368E, K370S, Q347E, E357Q | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc107 | 이종이합체화 | L368D, K370T, Q347E | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc108 | 이종이합체화 | L368D, K370T, E357L | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc109 | 이종이합체화 | L368D, K370T, E357Q | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc110 | 이종이합체화 | L368D, K370T, Q347E, E357L | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc111 | 이종이합체화 | L368D, K370T, Q347E, E357Q | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc112 | 이종이합체화 | L368E, K370T, Q347E | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc113 | 이종이합체화 | L368E, K370T, E357L | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc114 | 이종이합체화 | L368E, K370T, E357Q | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc115 | 이종이합체화 | L368E, K370T, Q347E, E357L | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc116 | 이종이합체화 | L368E, K370T, Q347E, E357Q | S364K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc117 | 이종이합체화 | T411E, Q362E | D401K, T411K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc118 | 이종이합체화 | T411E, N390D | D401K, T411K | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 119 | 이종이합체화 | T411E, Q362E | D401R, T411R | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 120 | 이종이합체화 | T411E, N390D | D401R, T411R | US 2016/0355600 의 도 30D |

표 4
Fc 이종이합체화 전략

| 번호 | 전략 | CH3 도메인 1 | CH3 도메인 2 | 참고문헌 |
|---|---|---|---|---|
| Fc 121 | 이종이합체화 | Y407T | T366Y | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 122 | 이종이합체화 | F405A | T394W | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 123 | 이종이합체화 | T366Y, F405A | T394W, Y407T | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 124 | 이종이합체화 | T366S, L368A, Y407V | T366W | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 125 | 이종이합체화 | T366S, L368A, Y407V, Y349C | T366W, S354C | US 2016/0355600 의 도 30D |
| Fc 126 | 이종이합체화 | K392D, K409D | E356K,D399K | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc127 | 이종이합체화 | K370D, K392D, K409D | E356K, E357K, D399K | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 128 | 이종이합체화 | I199T, N203D, K247Q,R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, K447 | Q196K, L99T, P217R, P228R, N276K | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 129 | 이종이합체화 | I199T, N203D, K247Q,R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, K447 | Q196K, L99T, N276K | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 130 | 이종이합체화 | N384S, K392N, V397M, Q419E | N276K | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 131 | 이종이합체화 | D221E, P228E, L368E | D221R, P228R, K409R | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 132 | 이종이합체화 | C220E, P228E, L368E | C220R, E224R, P228R, K409R | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 133 | 이종이합체화 | F405L | K409R | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 134 | 이종이합체화 | T366I, K392M, T394W | F405A, Y407V | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 135 | 이종이합체화 | T366V, K409F | L351Y, Y407A | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 136 | 이종이합체화 | T366A, K392E, K409F, T411E | D399R, S400R, Y407A | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 137 | 이종이합체화 | L351K | L351E | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 138 | 이종이합체화 | I199T, N203D, K247Q,R355Q, Q419E, K447 | Q196K, L199T, P217R, P228R, N276K | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 139 | 이종이합체화 | I199T, N203D, K247Q,R355Q, Q419E, K447 | Q196K, I199T, N276K | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc 140 | 이종이합체화 | I199T, N203D, K274Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E DEL447 | | US 2016/0355600 의 도 30E |

[0372]

표 4
Fc 이종이합체화 전략

| 번호 | 전략 | CH3 도메인 1 | CH3 도메인 2 | 참고문헌 |
|---|---|---|---|---|
| Fc141 | 이종이합체화 | N208D, Q295E N384D, Q418E N421D | | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc142 | 이종이합체화 | N208D, Q295E Q418E, N421D | | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc143 | 이종이합체화 | Q196K, I199T P217R, P228R N276K | | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc144 | 이종이합체화 | Q196K, I199T N276K | | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc145 | 이종이합체화 | E269Q, E272QE283Q, E357Q | | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc146 | 이종이합체화 | E269Q, E272Q E283Q, | | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc147 | 이종이합체화 | E269Q, E272Q | | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc148 | 이종이합체화 | E269Q, E283Q | | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc149 | 이종이합체화 | E272Q, E283Q | | US 2016/0355600 의 도 30E |
| Fc150 | 이종이합체화 | E269Q | | US 2016/0355600 의 도 30E |

[0373]

[0374] Fc 이종이합체를 형성하기 위해 쌍을 이룰 수 있고 본 발명의 CD19 결합 분자에 포함될 수 있는 이종의, 동일하지 않은 Fc 서열의 예시적인 쌍은 (i) 서열번호 1106 및 서열번호 1107, 및 (ii) 서열번호 1106 및 서열번호 1108을 포함한다.

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 1106)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 1107)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK (서열번호 1108)

[0375]

[0376] 서열번호 1106 내지 1108 중 하나의 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역은 섹션 7.4.1(이의 하위부분을 포함)에 기재된 치환 중 하나 이상을 포함하도록, 예를 들어, 표 3에 기재된 절제 변이체에 상응하는 치환(들)을 포함하도록, 변형될 수 있다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치(EU 넘버링) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 6개 초과의 위치에서 돌연변이, 예를 들어, 섹션 7.4.1(이의 하위부분을 포함)에 기재된 돌연변이(들)를 갖는 서열번호 1106 내지 1108 중 하나의 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 6개 초과의 위치에서 돌연변이를 갖는 서열번호 1106의 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역 및/또는 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 6개 초과의 위치에서 돌연변이를 갖는 서열번호 1107의 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역 및/또는 233번, 234번, 235번, 236번, 237번, 239번, 265번, 266번, 267번, 268번, 269번, 297번, 299번, 322번, 327번, 328번, 329번, 330번, 331번 및 332번 위치 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 6개 초과의 위치에서 돌연변이를 갖는 서열번호 1108의 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역을 포함할 수 있다.

[0377] **7.4.1.5.1. 입체 변이체**

[0378] CD19 결합 분자는 Fc 도메인의 불변 도메인의 하나 이상에 대한, 예를 들어, CH3 도메인에 대한 하나 이상의, 예를 들어, 복수의 변형을 포함할 수 있다. 일 예에서, 본 발명의 CD19 결합 분자는 각각 항체의 중쇄 불변 도메인, 예컨대, CH2 또는 CH3 도메인을 포함하는 2개의 폴리펩티드를 포함한다. 일 예에서, CD19 결합 분자의 2개의 중쇄 불변 도메인, 예컨대, CH2 또는 CH3 도메인은 2개의 사슬 사이에 이종이합체 결합을 가능하게 하는 하나 이상의 변형을 포함한다. 일 양태에서, 하나 이상의 변형은 2개의 중쇄의 CH2 도메인 상에 배치된다. 일 양태에서, 하나 이상의 변형은 CD19 결합 분자의 적어도 2개의 폴리펩티드의 CH3 도메인 상에 배치된다.

[0379] Fc 이종이합체화에 대한 하나의 메커니즘은 일반적으로 "노브 및 홀" 또는 "노브-인투-홀"로 지칭된다. 이들 용어는 예를 들어 문헌[Ridgway *et al.*, 1996, Protein Engineering 9(7):617; Atwell *et al.*, 1997, J. Mol. Biol. 270:26]; 미국 특허 제8,216,805호에 기재된 바대로 Fc 동종이합체에 비해 Fc 이종이합체의 형성을 선호하도록 입체 영향을 생성하는 아미노산 돌연변이를 지칭한다. 노브-인-홀 돌연변이는 이종이합체화를 개선하도록 다른 전략과 조합될 수 있다.

[0380] 일 양태에서, 중쇄 불변 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 제1 폴리펩티드에 대한 하나 이상의 변형은 "노브"를 생성할 수 있고, CD19 결합 분자의 제2 폴리펩티드에 대한 하나 이상의 변형은 "홀"을 생성하여, 중쇄 불변 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 폴리펩티드의 이종이합체화가 "노브"와 "홀"을 연결되게 한다(예컨대, 상호 작용하게 한다, 예컨대, 제2 폴리펩티드의 CH2 도메인과 상호 작용하는 제1 폴리펩티드의 CH2 도메인, 또는 제2 폴리펩티드의 CH3 도메인과 상호 작용하는 제1 폴리펩티드의 CH3 도메인). 노브는 중쇄 불변 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 제1 폴리펩티드의 경계면으로부터 돌출되고, 따라서 중쇄 불변 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 제2 폴리펩티드의 경계면에 보상 "홀"에 위치될 수 있어, 이종다합체를 안정화시켜 예를 들어, 동종다합체 형성보다는 이종다합체 형성에 더 유리하다. 노브는 본래의 경계면에 존재할 수 있

거나 합성에 의해(예컨대, 경계면을 암호화하는 핵산을 변경함으로써) 도입될 수 있다. 노브 형성을 위한 이입(import) 잔기는 일반적으로 천연 유래적인 아미노산 잔기이며, 아르기닌(R), 페닐알라닌(F), 티로신(Y) 및 트립토판(W)으로부터 선택될 수 있다. 일부 경우에, 트립토판 및 티로신이 선택된다. 일 실시형태에서, 돌기 형성을 위한 본래의 잔기는 작은 측쇄 부피, 예컨대 알라닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 세린, 트레오닌 또는 발린을 갖는다.

[0381] "홀"은 중쇄 불변 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 제2 폴리펩티드의 경계면으로부터 오목하게 들어간 적어도 하나의 아미노산 측쇄를 포함하며, 이에 따라 중쇄 불변 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 제1 폴리펩티드의 인접한 경계면 상의 상응하는 노브를 수용한다. 홀은 본래의 경계면에 존재할 수 있거나 합성에 의해(예컨대, 경계면을 암호화하는 핵산을 변경함으로써) 도입될 수 있다. 홀 형성을 위한 이입 잔기는 보통 천연 유래적인 아미노산 잔기이며, 일부 실시형태에서 알라닌(A), 세린(S), 트레오닌(T) 및 발린(V)으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 아미노산 잔기는 세린, 알라닌 또는 트레오닌이다. 다른 실시형태에서, 홀 형성을 위한 본래의 잔기는 큰 측쇄 부피, 예컨대 티로신, 아르기닌, 페닐알라닌 또는 트립토판을 갖는다.

[0382] 일 실시형태에서, 제1 CH3 도메인은 "노브" 또는 "홀"(상기에 기재된 바와 같음)을 생성하기 위해서 366, 405 또는 407번 잔기에서 변형되고, 제1 CH3 도메인과 이합체화는 제2 CH3 도메인은, 제1 CH3 도메인의 "노브" 또는 "홀"과 상보적인 "홀" 또는 "놉"을 생성하기 위해서 366번 잔기가 제1 CH3 도메인에서 변형되는 경우에는 407번 잔기에서, 405번 잔기가 제1 CH3 도메인에서 변형되는 경우에는 394번 잔기에서, 또는 407번 잔기가 제1 CH3 도메인에서 변형되는 경우에는 366번 잔기에서 변형된다.

[0383] 다른 실시형태에서, 제1 CH3 도메인은 366번 잔기에서 변형되고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화하는 제2 CH3 도메인은 366번, 368번 및/또는 407번 잔기에서 변형되어, 제1 CH3 도메인의 "노브" 또는 "홀"에 상보성인 "홀" 또는 "노브"를 생성한다. 일 실시형태에서, 제1 CH3 도메인에 대한 변형은 366번 위치에서 티로신(Y) 잔기를 도입한다. 일 실시형태에서, 제1 CH3에 대한 변형은 T366Y이다. 일 실시형태에서, 제1 CH3 도메인에 대한 변형은 366번 위치에서 트립토판(W) 잔기를 도입한다. 일 실시형태에서, 제1 CH3에 대한 변형은 T366W이다. 일부 실시형태에서, 366번 위치에서 변형된(예를 들어, 366번 위치에 도입된 티로신(Y) 또는 트립토판(W)을 갖고, 예를 들어, 변형 T366Y 또는 T366W를 포함함) 제1 CH3 도메인과 이종이합체화하는 제2 CH3 도메인에 대한 변형은 366번 위치에서의 변형, 368 위치에서의 변형 및 407 위치에서의 변형을 포함한다. 일 실시형태에서, 366번 위치에서의 변형은 세린(S) 잔기를 도입하고, 368번 위치에서의 변형은 알라닌(A)을 도입하고, 407번 위치에서의 변형은 발린(V)을 도입한다. 일 실시형태에서, 돌연변이는 T366S, L368A 및 Y407V를 포함한다. 일 실시형태에서, 다중특이성 분자의 제1 CH3 도메인은 변형 T366W를 포함하고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화되는 제2 CH3 도메인은 변형 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하고, 또는 그 반대를 포함한다. 일 실시형태에서, 다중특이성 분자의 제1 CH3 도메인은 변형 T366W를 포함하고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화되는 제2 CH3 도메인은 변형 T366S, L368A 및 Y407V를 포함하고, 또는 그 반대를 포함한다.

[0384] 추가의 입체 또는 "왜곡"(예컨대, 노브 인 홀) 변형은 PCT 공개 WO2014/145806(예를 들어, WO2014/145806호의 도 3, 도 4 및 도 12), PCT 공보 WO2014/110601, 및 PCT 공보 WO 2016/086186, WO 2016/086189, WO 2016/086196 및 WO 2016/182751에 기재되어 있다. KIH 변이체의 예는 S364K 및 E357Q 변형을 포함하는 제2 불변 사슬과 페어링된, L368D 및 K370S 변형을 포함하는 제1 불변 사슬을 포함한다.

[0385] 본 발명의 CD19 결합 분자 중 임의의 것에 사용하기에 적합한 추가의 노브-인-홀 변형은, 예를 들어, WO1996/027011 및 문헌[Merchant *et al.*, 1998, Nat. Biotechnol., 16:677-681]에 추가로 기재되어 있다.

[0386] 추가의 실시형태에서, CH3 도메인은 시스테인 잔기의 쌍을 도입하도록 추가로 변형될 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, 디설파이드 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기 쌍의 도입은 페어링된 CH3 도메인을 포함하는 이종이합체화된 CD19 결합 분자, 예를 들어, MBM에 안정성을 제공하는 것으로 여겨진다. 일부 실시형태에서, 제1 CH3 도메인은 354번 위치에서 시스테인을 포함하고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화하는 제2 CH3 도메인은 349번 위치에서 시스테인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 CH3 도메인은 354번 위치에서 시스테인(예를 들어, 변형 S354C를 포함) 및 366번 위치에서 티로신(Y)(예를 들어, 변형 T366Y를 포함)을 포함하고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화되는 제2 CH3 도메인은 349번 위치에서 시스테인(예를 들어, 변형 Y349C를 포함), 366번 위치에서 세린(예를 들어, 변형 T366S를 포함), 368번 위치에서 알라닌(예를 들어, 변형 L368A를 포함함) 및 407번 위치에서 발린(예를 들어, 변형 Y407V를 포함)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 CH3 도메인은 354번 위치에서 시스테인(예를 들어, 변형 S354C를 포함) 및 366번 위치에서 트립토판(W)(예를 들어, 변형 T366W를 포함)을 포함하고, 제1 CH3 도메인과 이종이합체화되는 제2 CH3 도메인은 349번 위치에서 시스테인(예를 들어, 변형 Y349C를

포함), 366번 위치에서 세린(예를 들어, 변형 T366S를 포함), 368번 위치에서 알라닌(예를 들어, 변형 L368A를 포함함) 및 407번 위치에서 발린(예를 들어, 변형 Y407V를 포함)을 포함한다.

[0387] 이종이합체의 생성에 사용되는 추가의 메커니즘은 문헌[Gunasekaran *et al.*, 2010, J. Biol. Chem. 285(25):19637]에 기술된 바와 같이 때때로 "정전기적 스티어링"으로 지칭된다. 이는 때때로 본 명세서에서 "전하 쌍"으로 지칭된다. 이러한 실시형태에서, 형성을 이종이합체화쪽으로 왜곡하는 데 정전기가 사용된다. 당업자가 인식하는 바와 같이, 이는 또한 pI에 그리고 이에 따라 정제에 영향을 미칠 수 있으며, 이에 따라 일부의 경우 또한 pI 변이체로 간주될 수 있다. 그러나 이것이 이종이합체화를 강제하기 위해 생성되었고 정제 도구로 사용되지 않았기 때문에, 이것은 "입체 변이체"로 분류된다. 이것은 D221R/P228R/K409R과 쌍을 형성한 D221E/P228E/L368E 및 C220R/E224R/P228R/K409R과 쌍을 형성한 C220E/P228E/368E을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0388] 추가의 변이체는 선택적으로 그리고 독립적으로 임의의 양의 다른 변이체, 예컨대 본 명세서에 설명된 pI 변이체 또는 미국 특허 제2012/0149876호의 도 37에 도시된 다른 입체 변이체와 조합될 수 있다.

[0389] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 설명된 입체 변이체는 선택적으로 그리고 독립적으로 임의의 pI 변이체(또는 다른 변이체, 예를 들어, Fc 변이체, FcRn 변이체)와 함께 하나 또는 둘 모두의 Fc 영역에 혼입될 수 있고, 독립적으로 그리고 선택적으로 본 발명의 CD19 결합 분자에 포함되거나 이로부터 제외될 수 있다.

[0390] 적합한 왜곡 변이체의 목록은 표 5에서 확인되며, 많은 실시형태에서 특히 유용한 일부 쌍을 보여준다. 많은 실시형태에 특히 사용되는 것은 S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L; 및 K370S : S364K/E357Q를 포함지만 이에 제한되지 않는 세트의 쌍이다. 명명법과 관련하여, 쌍 "S364K/E357Q : L368D/K370S"은 Fc 영역 중 하나는 이중 변이체 세트 S364K/E357Q를 갖고 다른 하나는 이중 변이체 세트 L368D/K370S를 가짐을 의미한다.

[0391] [표 5]

[0392]

표 5
예시적인 왜곡 변이체

| Fc 영역 1 | Fc 영역 2 |
|---|---|
| F405A | T394F |
| S364D | Y349K |
| S364E | L368K |
| S364E | Y349K |

[0393]

표 5
예시적인 왜곡 변이체

| Fc 영역 1 | Fc 영역 2 |
|---|---|
| S364F | K370G |
| S364H | Y349K |
| S364H | Y349T |
| S364Y | K370G |
| T411K | K370E |
| V397S/F405A | T394F |
| K370R/T411K | K370E/T411E |
| L351E/S364D | Y349K/L351K |
| L351E/S364E | Y349K/L351K |
| L351E/T366D | L351K/T366K |
| P395T/V397S/F405A | T394F |
| S364D/K370G | S364Y/K370R |
| S364D/T394F | Y349K/F405A |
| S364E/F405A | Y349K/T394F |
| S364E/F405S | Y349K/T394Y |
| S364E/T411E | Y349K/D401K |
| S364H/D401K | Y349T/T411E |
| S364H/F405A | Y349T/T394F |
| S364H/T394F | Y349T/F405A |
| Y349C/S364E | Y349K/S354C |
| L351E/S364D/F405A | Y349K/L351K/T394F |
| L351K/S364H/D401K | Y349T/L351E/T411E |
| S364E/T411E/F405A | Y349K/T394F/D401K |
| S364H/D401K/F405A | Y349T/T394F/T411E |
| S364H/F405A/T411E | Y349T/T394F/D401K |
| K370E/T411D | T411K |
| L368E/K409E | L368K |
| Y349T/T394F/S354C | S364H/F405A/Y349C |
| T411E | D401K |
| T411E | D401R/T411R |
| Q347E/K360E | Q347R |
| L368E | S364K |
| L368E/K370S | S364K |
| L368E/K370T | S364K |
| L368E/D401R | S364K |
| L368E/D401N | S364K |
| L368E | E357S/S364K |
| L368E | S364K/K409E |
| L368E | S364K/K409V |
| L368D | S364K |
| L368D/K370S | S364K |
| L368D/K370S | S364K/E357L |
| L368D/K370S | S364K/E357Q |
| T411E/K360E/Q362E | D401K |
| K370S | S364K |
| L368E/K370S | S364K/E357Q |
| K370S | S364K/E357Q |
| T411E/K360D | D401K |
| T411E/K360E | D401K |
| T411E/Q362E | D401K |

[0394]

표 5
예시적인 왜곡 변이체

| Fc 영역 1 | Fc 영역 2 |
|---|---|
| T411E/N390D | D401K |
| T411E | D401K/Q347K |
| T411E | D401K/Q347R |
| T411E/K360D/Q362E | D401K |
| K392D/K409D | E356K/D399K |
| K370D/K392D/K409D | E356K/E357K/D399K |
| I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_ | Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K |
| I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_ | Q196K/I199T/N276K |
| N384S/K392N/V397M/Q419E | N276K |
| D221E/P228E/L368E | D221R/P228R/K409R |
| C220E/P228E/L368E | C220R/E224R/P228R/K409R |
| F405L | K409R |
| T366I/K392M/T394W | F405A/Y407V |
| T366V/K409F | L351Y/Y407A |
| T366A/K392E/K409F/T411E | D399R/S400R/Y407A |
| L351K | L351E |
| I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_ | Q196K/I199T/P217R/P228R/ N276K |
| I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_ | Q196K/I199T/N276K |
| I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447 | |
| N208D Q295E N384D Q418E N421D | |
| N208D Q295E Q418E N421D | |
| Q196K I199T P217R P228R N276K | |
| Q196K I199T N276K | |
| E269Q E272Q E283Q E357Q | |
| E269Q E272Q E283Q | |
| E269Q E272Q | |
| E269Q E283Q | |
| E272Q E283Q | |
| E269Q | |
| T411E/K360E/N390D | D401K |
| T411E/Q362E/N390D | D401K |
| T411E/Q347R | D401K/K360D |
| T411E/Q347R | D401K/K360E |
| T411E/K360 | D401K/Q347K |
| T411E/K360D | D401K/Q347R |
| T411E/K360E | D401K/Q347K |
| T411E/K360E | D401K/Q347R |
| T411E/S364K | D401K/K370S |
| T411E/K370S | D401K/S364K |
| Q347E | E357Q |
| Q347E | E357Q/Q362K |
| K360D/Q362E | Q347R |
| K360D/Q362E | D401K |
| K360D/Q362E | Q347R/D401K |
| K360E/Q362E | Q347R |

[0395]

표 5
예시적인 왜곡 변이체

| Fc 영역 1 | Fc 영역 2 |
|---|---|
| K360E/Q362E | D401K |
| K360E/Q362E | Q347R/D401K |
| Q362E/N390D | D401K |
| Q347E/K360D | D401N |
| K360D | Q347R/N390K |
| K360D | N390K/D401N |
| K360E | Y349H |
| K370S/Q347E | S364K |
| K370S/E357L | S364K |
| K370S/E357Q | S364K |
| K370S/Q347E/E357L | S364K |
| K370S/Q347E/E357Q | S364K |
| L368D/K370S/Q347E | S364K |
| L368D/K370S/E357L | S364K |
| L368D/K370S/E357Q | S364K |
| L368D/K370S/Q347E/E357L | S364K |
| L368D/K370S/Q347E/E357Q | S364K |
| L368E/K370S/Q347E | S364K |
| L368E/K370S/E357L | S364K |
| L368E/K370S/E357Q | S364K |
| L368E/K370S/Q347E/E357L | S364K |
| L368E/K370S/Q347E/E357Q | S364K |
| L368D/K370T/Q347E | S364K |
| L368D/K370T/E357L | S364K |
| L368D/K370T/E357Q | S364K |
| L368D/K370T/Q347E/E357L | S364K |
| L368D/K370T/Q347E/E357Q | S364K |
| L368E/K370T/Q347E | S364K |
| L368E/K370T/E357L | S364K |
| L368E/K370T/E357Q | S364K |
| L368E/K370T/Q347E/E357L | S364K |
| L368E/K370T/Q347E/E357Q | S364K |
| T411E/Q362E | D401K/T411K |
| T411E/N390D | D401K/T411K |
| T411E/Q362E | D401R/T411R |
| T411E/N390D | D401R/T411R |
| Y407T | T366Y |
| F405A | T394W |
| T366Y/F405A | T394W/Y407T |
| Y407A | T366W |
| T366S/L368A/Y407V | T366W |
| T366S/L368A/Y407V/Y349C | T366W/S354C |
| K392D/K409D | E356K/D399K |
| K370D/K392D/K409D | E356K/E357K/D399K |
| I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_ | Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K |
| I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_ | Q196K/I199T/N276K |
| N384S/K392N/V397M/Q419E | N276K |
| D221E/P228E/L368E | D221R/P228R/K409R |

[0396]

표 5
예시적인 왜곡 변이체

| Fc 영역 1 | Fc 영역 2 |
|---|---|
| C220E/P228E/L368E | C220R/E224R/P228R/K409R |
| F405L | K409R |
| T366I/K392M/T394W | F405A/Y407V |
| T366V/K409F | L351Y/Y407A |
| T366A/K392E/K409F/T411E | D399R/S400R/Y407A |
| L351K | L351E |
| I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_ | Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K |
| I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/K447_ | Q196K/I199T/N276K |
| I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447 | |
| N208D Q295E N384D Q418E N421D | |
| Q295E N384D Q418E N421D | |
| N208D Q295E Q418E N421D | |
| Q295E Q418E N421D | |
| Q196K I199T P217R P228R N276K | |
| Q196K I199T N276K | |
| E269Q E272Q E283Q E357Q | |
| E269Q E272Q E283Q | |
| E269Q E272Q | |
| E269Q E283Q | |
| E272Q E283Q | |
| E269Q | |

[0397] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 Fc 영역은 돌연변이 L368D 및 K370S를 포함하고, 제2 Fc 영역은 돌연변이 S364K 및 E357Q를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 Fc 영역은 돌연변이 S364K 및 E357Q를 포함하고, 제2 Fc 영역은 돌연변이 L368D 및 K370S를 포함한다.

[0398] **7.4.1.5.2. 대안적인 노브 및 홀: IgG 이종이합체화**

[0399] 페어링된 CH3 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자의 폴리펩티드 사슬의 이종이합체화는 IgG1 항체 부류로부터 유래된 CH3 도메인에서 하나 이상의 변형을 도입함으로써 증가될 수 있다. 일 실시형태에서, 변형은 제2 CH3 도메인에서 F405L 변형과 페어링된 하나의 CH3 도메인에 대한 K409R 변형을 포함한다. 추가의 변형은 또한 또는 대안적으로 366, 368, 370, 399, 405, 407 및 409번 위치에 있을 수 있다. 일부 경우에, 이러한 변경을 포함하는 폴리펩티드의 이종이합체화는 25 내지 37℃, 예컨대, 25℃ 또는 37℃에서 1 내지 10, 예컨대 1.5 내지 5, 예컨대 5시간 동안, 환원 조건, 예컨대, 10 내지 100 mM 2-MEA(예컨대, 25, 50, 또는 100 mM 2-MEA) 하에서 달성된다.

[0400] 본 명세서에 기재된 아미노산 대체는 잘 공지되어 있는 기법을 이용하여 CH3 도메인에 도입될 수 있다(예를 들어, 문헌[McPherson, ed., 1991, Directed Mutagenesis: a Practical Approach; Adelman *et al.*, 1983, DNA, 2:183] 참조).

[0401] IgG 이종이합체화 전략은, 예를 들어, WO2008/119353, WO2011/131746 및 WO2013/060867에 추가로 기재되어 있다.

[0402] 본 섹션에 기재된 임의의 실시형태에서, CH3 도메인은 섹션 7.4.1.3에 기재된 바와 같은 시스테인 잔기의 쌍을 도입하도록 추가로 변형될 수 있다.

[0403] **7.4.1.5.3. pI(등전점) 변이체**

[0404] 일반적으로, 당업자가 인식할 바와 같이, pI 변이체에는 2개의 일반적인 카테고리가 존재하며, 하나는 단백질의 PI를 증가시키는 것(염기성 변화)이고, 하나는 단백질의 pI를 감소시키는 것(산성 변화)이다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 이러한 변이체의 모든 조합이 수행될 수 있다: 하나의 Fc 영역은 야생형, 또는 야생형과 유의하게 상이한 pI를 나타내지 않는 변이체일 수 있고, 다른 하나는 더 염기성 또는 더 산성일 수 있다. 대안적으로, 하나는 더 염기성으로 그리고 하나는 더 산성으로 각각의 Fc 영역이 변화된다.

[0405] pI 변이체의 예시적인 조합은 표 6에 기재되어 있다. 본 명세서에 설명된 바와 같이 그리고 표 6에 도시된 바와 같이, 이러한 변화는 IgG1과 관련하여 기재되어 있지만, 모든 아이소타입뿐만 아니라 아이소타입 하이브리드도 이러한 방식으로 변경될 수 있다. 중쇄 불변 도메인이 IgG2-4로부터 유래되는 경우, 또한 R133E 및 R133Q가 사용될 수 있다.

[0406] [표 6]

| 표 6<br>예시적인 pI 변이체 조합 | |
|---|---|
| 변이체 불변 영역 | 치환 |
| pI_ISO(-) | I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447 |
| pI_(-)_등전자성_A | N208D Q295E N384D Q418E N421D |
| pI_(-)_등전자성 A-Fc 단독 | Q295E N384D Q418E N421D |
| pI_(-)_등전자성_B | N208D Q295E Q418E N421D |
| pI_(-)_등전자성_B-Fc 단독 | Q295E Q418E N421D |
| pI_ISO(+RR) | Q196K I199T P217R P228R N276K |
| pI_ISO(+) | Q196K I199T N276K |
| pI_(+)_등전자성_A | E269Q E272Q E283Q E357Q |
| pI_(+)_등전자성_B | E269Q E272Q E283Q |
| pI_(+)_등전자성_E269Q, E272Q | E269Q E272Q |
| pI_(+)_등전자성_E269Q/E283Q | E269Q E283Q |
| pI_(+)_등전자성_E272Q/E283Q | E272Q E283Q |
| pI_(+)_등전자성_E269Q | E269Q |

[0407]

[0408] 일 실시형태에서, 예를 들어, 도 1b 내지 도 1w, 도 1y 내지 도 1ah, 도 2b 내지 도 2l, 및 도 2n 내지 도 2v 형식의 경우, pI 변이체의 바람직한 조합은 208D/295E/384D/418E/421D 변이체(인간 IgG1과 비교한 경우 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D)를 포함하는 하나의 Fc 영역(음성 Fab 측) 및 (섹션 7.4.3에 기재된) L36과 같은 양으로 하전된 scFv 링커를 포함하는 제2 Fc 영역(양성 scFv 측)을 가진다. 그러나, 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 제1 Fc 영역은 208번 위치를 포함하는 CH1 도메인을 포함한다. 따라서, CH1 도메인을 포함하지 않는 작제물에 있어서(예를 들어, 도 2k에 도시된 형식에서, 도메인 중 하나로서 CH1 도메인을 사용하지 않는 MBM의 경우), 음성 pI 변이체 Fc 세트는 295E/384D/418E/421D 변이체(인간 IgG1과 비교한 경우 Q295E/N384D/Q418E/N421D)를 포함할 수 있다.

[0409] 일부 실시형태에서, 제1 Fc 영역은 표 6으로부터의 치환의 세트를 갖고, 제2 Fc 영역은 하전된 링커(예를 들어, 섹션 7.4.3에 기재된 것으로부터 선택됨)에 연결된다.

[0410] 일부 실시형태에서, 본 발명의 CD19 결합 분자는 제1 Fc 영역 및 제2 Fc 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 Fc 영역은 하기 돌연변이를 포함한다: N208D, Q295E, N384D, Q418E 및 N421D. 일부 실시형태에서, 제2 Fc 영역은 하기 돌연변이를 포함하고: N208D, Q295E, N384D, Q418E, 및 N421D.

[0411] **7.4.1.5.4. 동위원소 변이체**

[0412] 또한, 본 발명의 많은 실시형태는 하나의 IgG 아이소타입으로부터 또 다른 아이소타입으로 특정 위치에서 pI 아미노산의 "유입"에 의존하여, 변이체로 도입되는 원하지 않는 면역원성의 가능성을 감소시키거나 제거한다. 이의 다수가 미국 공개 특허 제2014/0370013호의 도 21에 도시되어 있다. 즉, IgG1은 강한 효과기 기능을 포함하는 다양한 이유로 치료적 항체에 대한 공통적인 아이소타입이다. 그러나, IgG1의 불변 영역은 IgG2보다 높은 pI를 갖는다(8.10 대 7.31). 특정 위치에 있는 IgG2 잔기를 IgG1 골격에 도입시킴으로써, 생성된 Fc 영역의 pI가 하강(또는 증가)하고, 추가로 더 긴 혈청 반감기를 나타낸다. 예를 들어, IgG1은 137번 위치에 글라이신을 갖고(pI 5.97), IgG2는 글루탐산을 가지며(pI 3.22), 글루탐산을 유입시키면 생성된 단백질의 pI에 영향을 미칠 것이다. 아래에 기술된 바와 같이, 변이체 항체의 pI에 유의미하게 영향을 미치기 위해 일반적으로 다수의 아미노산 치환이 요구된다. 그러나, IgG2 분자의 변화로도 증가된 혈청 반감기를 허용한다는 것을 아래에 논의된 바와

같이 주목해야 한다.

[0413] 다른 실시형태에서, 아래에 추가로 기술된 바와 같이, 생성된 단백질의 전체 전하 상태를 감소시키거나(예를 들어, 더 높은 pI 아미노산을 더 낮은 pI 아미노산으로 변화시킴으로써) 안정성을 위해 구조 내의 수용을 가능하게 하기 위해 비아이소타입성(non-isotypic) 아미노산 변화가 이루어진다.

[0414] 또한, 2개의 절반 항체를 포함하는 CD19 결합 분자의 중쇄 및 경쇄 불변 도메인 둘 다를 pI 조작함으로써, 각각의 절반 항체의 유의미한 변화를 볼 수 있다. 2개의 절반 항체의 pI가 적어도 0.5만큼 차이가 나면 이온 교환 크로마토그래피 또는 등전 집속, 또는 등전점에 민감한 다른 방법에 의한 분리를 가능하게 할 수 있다.

[0415] **7.4.1.5.5. pI 계산**

[0416] Fc 영역 및 ABM 또는 ABM 사슬을 함유하는 절반 항체의 pI는 변이체 중쇄 불변 도메인의 pI 및 변이체 중쇄 불변 도메인 및 ABM 또는 ABM 사슬을 포함하는 총 절반 항체의 pI에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, pI의 변화는 미국 공개 특허 2014/0370013호의 도 19의 차트를 사용하여 변이체 중쇄 불변 도메인에 기반하여 계산된다. 본 명세서에 논의된 바와 같이, 어느 절반 항체를 조작할 것인지는 일반적으로 절반 항체의 고유 pI에 의해 결정된다. 대안적으로, 각각의 절반 항체의 pI가 비교될 수 있다.

[0417] **7.4.1.5.6. 더 양호한 FcRn 생체내 결합을 또한 부여하는 pI 변이체**

[0418] pI 변이체가 Fc 영역의 pI를 감소시키는 경우, 이것은 생체내 혈청 보유를 개선시키는 부가적인 이점을 가질 수 있다.

[0419] 엔도솜에서의 pH 6에서의 FcRn에 대한 결합이 Fc를 봉쇄하므로, pI 변이체 Fc 영역은 생체내 항원 결합 분자에 더 긴 반감기를 제공하는 것으로 생각된다(Ghetie and Ward, 1997, Immunol Today. 18(12): 592-598). 이후, 엔도솜 구획은 Fc를 세포 표면으로 재순환시킨다. 구획이 세포외 공간으로 개방되면, 약 7.4의 더 높은 pH가 다시 혈액으로 Fc 방출을 유도한다. 마우스의 경우, 달 아쿠아(Dall' Acqua) 등은 pH 6 및 pH 7.4에서 증가된 FcRn 결합을 갖는 Fc 돌연변이체가 실제로 감소된 혈청 농도 및 야생형 Fc와 동일한 반감기를 가졌음을 제시하였다(Dall' Acqua *et al*. 2002 J. Immunol. 169:5171-5180). pH 7.4에서 FcRn에 대한 Fc의 증가된 친화성은 다시 혈액으로 Fc가 방출되지 않게 하는 것으로 생각된다. 따라서, Fc의 생체내 반감기를 증가시키는 Fc 돌연변이는 더 낮은 pH에서 FcRn 결합을 이상적으로 증가시키는 한편 더 높은 pH에서 Fc의 방출을 여전히 가능하게 할 것이다. 아미노산 히스티딘은 6.0 내지 7.4의 pH 범위에서 이의 전하 상태를 변화시킨다. 따라서, Fc/FcRn 복합체의 중요한 위치에서 His 잔기를 발견하는 것은 놀라운 일이 아니다.

[0420] 더 낮은 등전점을 갖는 가변 영역을 갖는 항체가 또한 더 긴 혈청 반감기를 가질 수 있다고 제안되었다(Igawa *et al*., 2010, PEDS. 23(5): 385-392). 그러나 이의 메커니즘은 여전히 불충분하게 이해된다. 더욱이, 가변 영역은 항체마다 상이하다. 감소된 pI 및 연장된 반감기를 갖는 불변 영역 변이체는 본 명세서에 기술된 바와 같이 CD19 결합 분자의 약동학적 특성을 개선시키는 보다 모듈식의 접근법을 제공할 것이다.

[0421] **7.4.1.5.7. 극성 브리지**

[0422] Fc 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자, 예를 들어, MBM의 폴리펩티드 사슬의 이종이합체화는 "극성-브리지" 원리를 기반으로 한 변형을 도입함으로써 증가되는데, 극성-브리지 원리는 이종이합체 입체형태에서 유사한(또는 상보성의) 물리적 특성의 잔기와 상호 작용하는 한편, 동형이합체 입체형태에서 상이한 물리적 특성의 잔기와 상호 작용하도록 2개의 폴리펩티드 사슬의 결합 경계면에 잔기를 만드는 것이다. 특히, 이들 변형은 이종이합체 형성에서, 극성 잔기는 극성 잔기와 상호 작용하는 한편, 소수성 잔기는 소수성 잔기와 상호 작용하도록 설계된다. 이와 대조적으로, 동형이합체 형성에서, 잔기는 극성 잔기가 소수성 잔기와 상호 작용하도록 변형된다. 이종이합체 입체형태에서 유리한 상호 작용과 동형이합체 입체형태에서 불리한 상호 작용은 함께 작용하여, Fc 영역이 동형이합체를 형성하기보다는 이종이합체를 형성할 가능성이 더 있다.

[0423] 예시적인 실시형태에서, 상기 변형은 CH3 도메인의 잔기 364, 368, 399, 405, 409 및 411의 하나 이상의 위치에서 생성된다.

[0424] 일 실시형태에서에서, S364L, T366V, L368Q, N399K, F405S, K409F 및 R411K로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 변형이 2개의 CH3 도메인 중 하나에 도입된다. Y407F, K409Q 및 T411N으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 변형은 제2 CH3 도메인에 도입될 수 있다.

[0425] 다른 실시형태에서, S364L, T366V, L368Q, D399K, F405S, K409F 및 T411K로 구성된 군으로부터 선택되는 하나

이상의 변형은 하나의 CH3 도메인에 도입되는 한편, Y407F, K409Q 및 T411D로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 변형은 제2 CH3 도메인에 도입된다.

[0426] 예시적인 일 실시형태에서, 하나의 CH3 도메인의 366번 위치의 본래의 잔기 트레오닌은 발린으로 대체되는 한편, 다른 CH3 도메인의 407번 위치의 본래의 잔기 티로신은 페닐알라닌으로 대체된다.

[0427] 또 다른 예시적인 실시형태에서, 하나의 CH3 도메인의 364번 위치의 본래의 잔기 세린은 류신으로 교체되는 한편, 동일한 CH3 도메인의 368번 위치의 본래의 잔기 류신은 글루타민으로 교체된다.

[0428] 또 다른 예시적인 실시형태에서, 하나의 CH3 도메인의 405번 위치의 본래의 잔기 페닐알라닌은 세린으로 교체되고, 이 CH3 도메인의 409번 위치의 본래의 잔기 리신은 페닐알라닌으로 대체되는 한편, 다른 CH3 도메인의 409번 위치의 본래의 잔기 리신은 글루타민으로 대체된다.

[0429] 또 다른 예시적인 실시형태에서, 하나의 CH3 도메인의 399번 위치의 본래의 잔기 아스파르트산은 리신으로 교체되고, 동일한 CH3 도메인의 411번 위치의 본래의 잔기 트레오닌은 리신으로 교체되는 한편, 다른 CH3 도메인의 411번 위치의 본래의 잔기 트레오닌은 아스파르트산으로 교체된다.

[0430] 본 명세서에 기재된 아미노산 대체는 잘 공지되어 있는 기법을 이용하여 CH3 도메인에 도입될 수 있다(예를 들어, 문헌[McPherson, ed., 1991, Directed Mutagenesis: a Practical Approach; Adelman *et al.*, 1983, DNA, 2:183] 참조). 극성 브리지 전략은, 예를 들어, WO2006/106905, WO2009/089004 및 문헌[Gunasekaran *et al.*, 2010, JBC 285:19637-19646]에 기재되어 있다.

[0431] 추가의 극성 브리지 변형은, 예를 들어, PCT 공보 WO2014/145806(예를 들어, WO2014/145806의 도 6), PCT 공보 WO2014/110601 및 PCT 공보 WO 2016/086186, WO 2016/086189, WO 2016/086196 및 WO 2016/182751에 기재되어 있다. 극성 브리지 변이체의 예는 N208D, Q295E, N384D, Q418E 및 N421D 돌연변이를 포함하는 불변 사슬을 포함한다.

[0432] 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태에서, CH3 도메인은 섹션 7.4.1.3에 기재된 바와 같은 시스테인 잔기의 쌍을 도입하도록 추가로 변형될 수 있다.

[0433] 이종이합체화를 증진하기 위한 추가 전략은, 예를 들어, WO2016/105450, WO2016/086186, WO2016/086189, WO2016/086196, WO2016/141378 및 WO2014/145806 및 WO2014/110601에 기재되어 있다. 임의의 전략은 본 명세서에 기재된 CD19 결합 분자에 사용될 수 있다.

[0434] **7.4.1.6. 이종이합체화 변이체 및 다른 Fc 변이체의 조합**

[0435] 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 언급된 모든 이종이합체화 변이체(왜곡 변이체 및/또는 pI 변이체를 포함함)는 Fc 도메인의 Fc 영역이 이의 이합체화하는 능력을 보유하는 한 임의의 방식으로 선택적으로 그리고 독립적으로 조합될 수 있다. 또한, 이러한 모든 변이체는 임의의 이종이합체화 형식으로 조합될 수 있다.

[0436] pI 변이체의 경우, 특히 사용되는 실시형태는 표 6에 도시되어 있지만, 정제를 용이하게 하기 위해 Fc 이종이합체에서의 2개의 Fc 영역 사이의 pI 차이를 변경하는 기본 규칙에 따라 다른 조합이 생성될 수 있다.

[0437] 또한, 왜곡 및 pI인 이종이합체화 변이체 중 임의의 것이 또한 본 명세서에 일반적으로 설명된 바와 같이 독립적으로 그리고 선택적으로 Fc 절제 변이체, Fc 변이체, FcRn 변이체와 조합될 수 있다.

[0438] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에서 사용되는 왜곡 변이체와 pI 변이체의 특정 조합물은 Q295E/N384D/Q418E/N481D를 포함하는 하나의 Fc 영역을 갖는 T366S/L368A/Y407V : T366W(선택적으로 브리징 디설파이드를 포함함, T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C)이고, 나머지는 양으로 하전된 scFv 링커(포맷이 scFv 도메인을 포함하는 경우)이다. 당업자에 의해 이해되는 것처럼, "노브-인-홀" 변이체는 pI를 변경하지 않고, 이에 따라 Fc 헤테로이합체에서 Fc 영역 중 어느 하나에 사용될 수 있다.

[0439] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에서 사용되는 제1 및 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하며, 여기서 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 절제 변이체 치환 233P/L234V/L235A/G236del/S267K를 포함하고, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 pI 변이체 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D(pI_(-)_등전자성_A) 포함한다.

[0440] **7.4.2. 힌지 영역**

[0441] CD19 결합 분자는 또한 예를 들어, Fc 영역에 항원 결합 도메인을 연결하는 힌지 영역을 포함할 수 있다. 힌지 영역은 천연 또는 변형된 힌지 영역일 수 있다. 힌지 영역은 전형적으로 Fc 영역의 N 말단에서 발견된다.

[0442] 천연 힌지 영역은 천연 유래 항체에서 Fab와 Fc 도메인 사이에서 정상적으로 발견되는 힌지 영역이다. 변형된 힌지 영역은 천연 힌지 영역과 길이 및/또는 조성이 다른 임의의 힌지이다. 이러한 힌지는 다른 종, 예컨대 인간, 마우스, 래트, 토끼, 상어, 돼지, 햄스터, 낙타, 라마 또는 염소 힌지 영역으로부터의 힌지 영역을 포함할 수 있다. 다른 변형된 힌지 영역은 중쇄 Fc 영역으로부터의 상이한 부류 또는 하위 부류의 항체로부터 유래된 완전한 힌지 영역을 포함할 수 있다. 대안적으로, 변형된 힌지 영역은 반복부에서의 각각의 단위가 천연 힌지 영역으로부터 유래된 천연 힌지 또는 반복 단위의 부분을 포함할 수 있다. 추가의 대안에서, 천연 힌지 영역은 하나 이상의 시스테인 또는 다른 잔기를 중성 잔기, 예컨대 세린 또는 알라닌으로 전환시킴으로써, 또는 적합하게 위치된 잔기를 시스테인 잔기로 전환시킴으로써 변경될 수 있다. 이러한 수단에 의해 힌지 영역 내 시스테인 잔기의 수는 증가되거나 감소될 수 있다. 이 접근법은 Bodmer 등에 의한 미국 특허 제5,677,425호에 더 기술되어 있다. 힌지 영역 내의 시스테인 잔기의 수의 변경은, 예를 들어, 경쇄 및 중쇄의 어셈블리를 용이하게 하거나 CD19 결합 분자의 안정성을 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 다른 변형된 힌지 영역은 완전히 합성일 수 있고, 목적하는 특성, 예컨대 길이, 시스테인 조성 및 가요성을 갖도록 설계될 수 있다.

[0443] 다수의 변형된 힌지 영역은, 예를 들어, 미국 특허 제5,677,425호, WO9915549, WO2005003170, WO2005003169, WO2005003170, WO9825971 및 WO2005003171에 기재되어 있다.

[0444] 적합한 힌지 서열의 예는 표 7에 도시되어 있다.

[0445] [표 7]

**표 7**
**힌지 서열**

| 힌지 명칭 | 힌지 설명 | 힌지 서열 | 서열번호 |
|---|---|---|---|
| H1 | 인간 IgA1 | VPSTPPTPSPSTPPTPSPS | 57 |
| H2 | 인간 IgA2 | VPPPPP | 58 |
| H3 | 인간 IgD | ESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRN TGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTP | 59 |
| H4 | 인간 IgG1 | EPKSCDKTHTCPPCP | 60 |
| H5 | 인간 IgG2 | ERKCCVECPPCP | 61 |
| H6 | 인간 IgG3 | ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPE PKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP | 62 |
| H7 | 인간 IgG4 | ESKYGPPCPSCP | 63 |
| H8 | 인간 IgG4(P) | ESKYGPPCPPCP | 64 |
| H9 | 조작된 v1 | CPPC | 55 |
| H10 | 조작된 v2 | CPSC | 65 |
| H11 | 조작된 v3 | CPRC | 66 |
| H12 | 조작된 v4 | SPPC | 67 |
| H13 | 조작된 v5 | CPPS | 68 |
| H14 | 조작된 v6 | SPPS | 56 |
| H15 | 조작된 v7 | DKTHTCAA | 69 |
| H16 | 조작된 v8 | DKTHTCPPCPA | 70 |
| H17 | 조작된 v9 | DKTHTCPPCPATCPPCPA | 71 |
| H18 | 조작된 v10 | DKTHTCPPCPATCPPCPATCPPCPA | 72 |
| H19 | 조작된 v11 | DKTHTCPPCPAGKPTLYNSLVMSDTAGTCY | 73 |
| H20 | 조작된 v12 | DKTHTCPPCPAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY | 74 |
| H21 | 조작된 v13 | DKTHTCCVECPPCPA | 75 |
| H22 | 조작된 v14 | DKTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPA | 76 |
| H23 | 조작된 v15 | DKTHTCPSCPA | 77 |

[0446]

[0447] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역은 이의 N 말단에서 무손상 힌지를 가진다.

[0448] 일 실시형태에서, 중쇄 Fc 영역 및 힌지 영역은 IgG4로부터 유래되고, 힌지 영역은 변형된 서열 CPPC(서열번호 55)를 포함한다. 인간 IgG4의 코어 힌지 영역은 서열 CPPC(서열번호 55)를 함유하는 IgG1에 비해 서열 CPSC(서열번호 65)를 함유한다. IgG4 서열에 존재하는 세린 잔기는 이 영역에서 증가된 가요성을 야기하며, 따라서 분자의 비율은 사슬간 디설파이드를 형성하는 IgG 분자 내 다른 중쇄에 대한 브리지보다는 동일한 단백질 사슬 내의 디설파이드 결합(사슬내 디설파이드)을 형성한다. (Angel *et al.*, 1993, Mol Immunol 30(1):105-108). IgG1과 동일한 코어 서열을 제공하기 위해 세린 잔기를 프롤린으로 바꾸는 것은 IgG4 힌지 영역 내 사슬간 디설파이드의 완전한 형성을 가능하게 하며, 따라서 정제된 생성물에서 이질성을 감소시킨다. 이 변경된 아이소타입은 IgG4P로 지칭된다.

[0449] **7.4.3. ABM 링커**

[0450] 특정 양태에서, 본 발명은 CD19 결합 분자를 제공하고, 여기서 ABM의 2개 이상의 성분(예를 들어, scFv의 VH 및 VL), 2개 이상의 ABM, 또는 ABM 및 비-ABM 도메인(예를 들어, 이합체화 도메인, 예컨대 Fc 영역)은 펩티드 링커에 의해 서로 연결된다. 이러한 링커는 본 명세서에서 "ABM 링커"라고 지칭된다.

[0451] 펩티드 링커는 2개의 아미노산 내지 60개 이상의 아미노산의 범위일 수 있고, 특정 양태에서, 펩티드 링커는 3개의 아미노산 내지 50개의 아미노산, 4개 내지 30개의 아미노산, 5개 내지 25개의 아미노산, 10개 내지 25개의 아미노산 또는 12 내지 20개의 아미노산의 범위이다. 특정 실시형태에서, 펩티드 링커는 길이가 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 6개의 아미노산, 7개의 아미노산, 8개의 아미노산, 9개의 아미노산,10개의 아미노산, 11개의 아미노산,12개의 아미노산, 13개의 아미노산, 14개의 아미노산, 15개의 아미노산, 16개의 아미노산, 17개의 아미노산, 18개의 아미노산, 19개의 아미노산, 20개의 아미노산, 21개의 아미노산, 22개의 아미노산, 23개의 아미노산, 24개의 아미노산, 25개의 아미노산, 26개의 아미노산, 27개의 아미노산, 28개의 아미노산, 29개의 아미노산, 30개의 아미노산, 31개의 아미노산, 32개의 아미노산, 33개의 아미노산, 34개의 아미노산, 35개의 아미노산, 36개의 아미노산, 37개의 아미노산, 38개의 아미노산, 39개의 아미노산, 40개의 아미노산, 41개의 아미노산, 42개의 아미노산, 43개의 아미노산, 44개의 아미노산, 45개의 아미노산, 46개의 아미노산, 47개의 아미노산, 48개의 아미노산, 49개의 아미노산 또는 50개의 아미노산이다.

[0452] 하전되고/되거나 가용성인 링커가 사용될 수 있다.

[0453] CD19 결합 분자에서 사용될 수 있는 가요성 ABM 링커의 예는 문헌[Chen *et al.*, 2013, Adv Drug Deliv Rev. 65(10):1357-1369 및 Klein *et al.*, 2014, Protein Engineering, Design & Selection 27(10):325-330]에 의해 개시된 것을 포함한다. 특히 유용한 가요성 링커는 (GGGGS)n(또한 (G4S)n으로 지칭됨)(서열번호 78)이다. 일부 실시형태에서, n은 1 내지 10의 임의의 수, 즉 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10, 또는 앞서 언급한 숫자 중 임의의 둘에 의해 결합되는 임의의 범위, 예를 들어, 1 내지 5, 2 내지 5, 3 내지 6, 2 내지 4, 1 내지 4 등이다.

[0454] 본 발명의 CD19 결합 분자에서 사용하기 위한 적합한 ABM 링커의 다른 예를 이하의 표 8에 나타낸다.

[0455] [표 8]

**표 8**
**ABM 링커 서열**

| 링커 명칭 | 링커 서열 | 서열번호 |
|---|---|---|
| L1 | ADAAP | 79 |
| L2 | ADAAPTVSIFP | 80 |
| L3 | ADAAPTVSIFPP | 81 |
| L4 | AKTTAP | 82 |
| L5 | AKTTAPSVYPLAP | 83 |
| L6 | AKTTPKLEEGEFSEARV | 84 |
| L7 | AKTTPKLGG | 85 |
| L8 | AKTTPP | 86 |
| L9 | AKTTPPSVTPLAP | 87 |
| L10 | ASTKGP | 88 |
| L11 | ASTKGPSVFPLAP | 89 |
| L12 | ASTKGPSVFPLAPASTKGPSVFPLAP | 90 |
| L13 | EGKSSGSGSESKST | 91 |
| L14 | GEGESGEGESGEGES | 92 |
| L15 | GEGESGEGESGEGESGEGES | 93 |
| L16 | GEGGSGEGGSGEGGS | 94 |
| L17 | GENKVEYAPALMALS | 95 |
| L18 | GGEGSGGEGSGGEGS | 96 |
| L19 | GGGESGGEGSGEGGS | 97 |
| L20 | GGGESGGGESGGGES | 98 |
| L21 | $(GGGGS)_n((G4S)_n$이라 칭해짐), 여기서 n 은 1 내지 10 일 수 있음. | 99. |
| L22 | GGGGSGGGGS | 100 |
| L23 | GGGGSGGGGSGGGGS | 53 |
| L24 | GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS | 101 |
| L25 | GGGKSGGGKSGGGKS | 102 |
| L26 | GGGKSGGKGSGKGGS | 103 |
| L27 | GGKGSGGKGSGGKGS | 104 |
| L28 | GGSGG | 105 |

[0456]

표 8
ABM 링커 서열

| 링커 명칭 | 링커 서열 | 서열번호 |
|---|---|---|
| L29 | GGSGGGGSG | 106 |
| L30 | GGSGGGGSGGGGS | 107 |
| L31 | GHEAAAVMQVQYPAS | 108 |
| L32 | GKGGSGKGGSGKGGS | 109 |
| L33 | GKGKSGKGKSGKGKS | 110 |
| L34 | GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS | 111 |
| L35 | GKPGSGKPGSGKPGS | 112 |
| L36 | GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS | 113 |
| L37 | GPAKELTPLKEAKVS | 114 |
| L38 | GSAGSAAGSGEF | 115 |
| L39 | IRPRAIGGSKPRVA | 116 |
| L40 | KESGSVSSEQLAQFRSLD | 117 |
| L41 | KTTPKLEEGEFSEAR | 118 |
| L42 | QPKAAP | 119 |
| L43 | QPKAAPSVTLFPP | 120 |
| L44 | RADAAAA$(G4S)_4$ | 121 |
| L45 | RADAAAAGGPGS | 122 |
| L46 | RADAAP | 123 |
| L47 | RADAAPTVS | 124 |
| L48 | SAKTTP | 125 |
| L49 | SAKTTPKLEEGEFSEARV | 126 |
| L50 | SAKTTPKLGG | 127 |
| L51 | STAGDTHLGGEDFD | 128 |
| L52 | TVAAP | 129 |
| L53 | TVAAPSVFIFPP | 130 |
| L54 | TVAAPSVFIFPPTVAAPSVFIFPP | 131 |
| L55 | GSTSGSGKPGSGEGSTKG | 132 |
| L56 | PRGASKSGSASQTGSAPGS | 133 |
| L57 | GTAAAGAGAAGGAAAGAAG | 134 |
| L58 | GTSGSSGSGSGGSGSGGGG | 135 |

[0457]

[0458] 다양한 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 ABM 링커를 포함하는 CD19 결합 분자를 제공한다. ABM 링커 각각은 상기 표 8로부터 선택적으로 선택되는 길이가 2개의 아미노산 내지 60개의 아미노산, 예를 들어, 4개 내지 30개의 아미노산, 5개 내지 25개의 아미노산, 10개 내지 25개의 아미노산 또는 12개 내지 20개의 아미노산의 범위일 수 있다. 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 ABM 링커를 포함한다. ABM 링커는 CD19 결합 분자의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 심지어 더 많은 폴리펩티드 사슬일 수 있다.

[0459] **7.5. 이중특이성 결합 분자 입체형태**

[0460] 예시적인 BBM 입체형태는 도 1에 도시되어 있다. 도 1a는 도 1b 내지 도 1ah에 도시된 BBM 입체형태의 성분을 나타낸다. scFv, Fab, scFab, 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 도메인은 각각 섹션 7.3 및 7.4에서 이들 성분에 대해 기재된 특징을 가질 수 있다. 도 1에 나타낸 BBM 입체형태 성분은 섹션 7.3 및 7.4에 기재된 임의의 수단에 의해(예를 들어, 직접 결합, ABM 링커, 디설파이드 결합, 노브 인 홀 상호작용으로 변형된 Fc 도메인 등에 의해) 서로 결합될 수 있다. 도 1에 나타낸 다양한 성분의 배향 및 결합은 단지 예시적이며, 당업자에 의해 인식될 바와 같이, 다른 배향 및 결합이 적합할 수 있다(예를 들어, 섹션 7.3 및 7.4에 기재된 바와 같음).

[0461] BBM은 도 1에 나타낸 입체형태로 제한되지는 않는다. 사용될 수 있는 다른 입체형태는 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, WO 2014/145806; WO 2017/124002; 문헌[Liu *et al.*, 2017, Front Immunol. 8:38; Brinkmann & Kontermann, 2017, mAbs 9:2, 182-212; US 2016/0355600; Klein *et al.*, 2016, MAbs 8(6):1010-20]; 및 US 2017/0145116.

[0462] **7.5.1. 예시적인 2가 BBM**

[0463] BBM은 2가일 수 있고, 즉 이것은 2개의 항원 결합 도메인을 갖고, 이들 중 하나는 CD19(ABM1)에 결합하고, 이들 중 하나는 제2 표적 항원(ABM2), 예를 들어, TCR 복합체의 성분에 결합한다.

[0464] 예시적인 2가 BBM 입체형태는 도 1b 내지 도 1f에 도시되어 있다.

[0465] 도 1b 내지 도 1d에 도시된 바와 같이, BBM은 2개의 절반 항체를 포함하는데, 하나는 하나의 ABM을 포함하고, 다른 하나는 하나의 ABM을 포함하며, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 페어링된다.

[0466] 도 1b의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0467] 도 1c의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0468] 도 1d의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0469] 도 1e 내지 도 1f에 도시된 바와 같이, 2가 BBM은 Fc 도메인의 하나의 Fc 영역에 부착된 2개의 ABM을 포함할 수 있다.

[0470] 도 1e의 실시형태에서, BBM은 Fab, scFv 및 Fc 도메인을 포함하고, 여기서 scFv는 Fab와 Fc 도메인 사이에 위치한다.

[0471] 도 1f의 실시형태에서, ("1-아암 scFv-mAb" 입체형태) BBM은 Fab, scFv 및 Fc 도메인을 포함하고, 여기서 Fab는 scFv와 Fc 도메인 사이에 위치한다.

[0472] 도 1b 내지 도 1f에 도시된 입체형태에서, 각각의 X 및 Y는 ABM1 또는 ABM2 중 어느 하나를 나타내며, 단 BBM은 하나의 ABM1 및 하나의 ABM2를 포함한다. 따라서, 본 발명은 도 1b 내지 도 1f 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 2가 BBM을 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, Y는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이 입체형태는 "B1"로 지정됨). 본 발명은 또한 도 1b 내지 도 1f 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 2가 BBM을 제공하고, 여기서 X는 ABM2이고, Y는 ABM1이다(편리함을 위해 ABM의 이 입체형태는 "B2"로 지정됨).

[0473] **7.5.2. 예시적인 3가 BBM**

[0474] BBM은 3가일 수 있고, 즉 이것은 3개의 항원 결합 도메인을 갖고, 이들 중 1개 또는 2개는 CD19(ABM1)에 결합하고, 이들 중 1개 또는 2개는 제2 표적 항원(ABM2), 예를 들어, TCR 복합체의 성분에 결합한다.

[0475] 예시적인 3가 BBM 입체형태는 도 1g 내지 도 1z에 도시되어 있다.

[0476] 도 1g 내지 도 1n, 도 1q 내지 도 1w, 도 1y 내지 도 1z에 도시된 바와 같이, BBM은 2개의 절반 항체를 포함하는데, 하나는 2개의 ABM을 포함하고, 다른 하나는 1개의 ABM을 포함하며, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 페어링된다.

[0477] 도 1d의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0478] 도 1h의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0479] 도 1I의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 2개의 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0480] 도 1j의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 2개의 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항

체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0481] 도 1k의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 2개의 scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0482] 도 1l의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0483] 도 1m의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0484] 도 1n의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 디아바디-유형 결합 도메인 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0485] 도 1q의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0486] 도 1r의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0487] 도 1s의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 제2 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0488] 도 1t의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 Fab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0489] 도 1u의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 2개의 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0490] 도 1v의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0491] 도 1w의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0492] 도 1y의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0493] 도 1z의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0494] 대안적으로, 도 1o 및 도 1p에 도시된 바와 같이, 3가 BBM은 2개의 절반 항체를 포함할 수 있으며, 각각은 하나의 완전한 ABM(도 1o 및 도 1p에서의 Fab) 및 다른 ABM의 일부(하나는 VH, 다른 하나는 VL)를 포함한다. 2개의 절반 항체는 Fc 도메인을 통해 페어링되며, 여기서 VH와 VL은 회합하여 완전한 항원 결합 Fv 도메인을 형성한다.

[0495] BBM은 도 1x에 나타낸 바와 같은 단일 사슬일 수 있다. 도 1x의 BBM은 링커를 통해 연결되는 3개의 scFv 도메인을 포함한다.

[0496] 도 1g 내지 도 1z에 도시된 입체형태에서, 각각의 X, Y 및 A는 ABM1 또는 ABM2 중 어느 하나를 나타내며, 단 BBM은 적어도 ABM1 및 적어도 하나의 ABM2를 포함한다. 따라서, 3가 MBM은 1개 또는 2개의 ABM1 및 1개 또는 2개의 ABM2를 포함할 것이다. 일부 실시형태에서, 3가 BBM은 2개의 ABM1 및 1개의 ABM2를 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 3가 BBM은 1개의 ABM1 및 2개의 ABM2를 포함한다.

[0497] 따라서, 본 발명은 도 1g 내지 도 1z 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 BBM을 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, Y는 ABM1이고, A는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T1"로 지정됨).

[0498] 본 발명은 도 1g 내지 도 1z 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, Y는 ABM2이고, A는 ABM1이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T2"로 지정됨).

[0499] 본 발명은 도 1g 내지 도 1z 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM2이고, Y는 ABM1이고, A는 ABM1이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T3"으로 지정됨).

[0500] 본 발명은 도 1g 내지 도 1z 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, Y는 ABM2이고, A는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T4"로 지정됨).

[0501] 본 발명은 도 1g 내지 도 1z 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM2이고, Y는 ABM1이고, A는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T5"로 지정됨).

[0502] 본 발명은 도 1g 내지 도 1z 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM2이고, Y는 ABM2이고, A는 ABM1이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T6"으로 지정됨).

[0503] **7.5.3. 예시적인 4가 BBM**

[0504] BBM은 4가일 수 있고, 즉 이것은 4개의 항원 결합 도메인을 갖고, 이들 중 1개, 2개 또는 3개는 CD19(ABM1)에 결합하고, 이들 중 1개, 2개 또는 3개는 제2 표적 항원(ABM2), 예를 들어, TCR 복합체의 성분에 결합한다.

[0505] 예시적인 4가 BBM 입체형태는 도 1aa 내지 도 1ah에 도시되어 있다.

[0506] 도 1aa 내지 도 1ah에 도시하는 바와 같이, 4가 BBM은 2개의 절반 항체를 포함할 수 있으며, 각각은 2개의 완전한 ABM을 포함하고, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 페어링된다.

[0507] 도 1aa의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0508] 도 1ab의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0509] 도 1ac의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv, Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0510] 도 1ad의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 제2 Fab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 제2 Fab를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0511] 도 1ae의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv, 제2 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, 제2 scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0512] 도 1af의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0513] 도 1ag의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반

항체는 scFv, Fc 영역 및 Fab를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0514] 도 1ah의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 Fab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 Fab를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0515] 도 1aa 내지 도 1ah에 도시된 입체형태에서, 각각의 X, Y, A 및 B는 ABM1 또는 ABM2를 나타내지만, 반드시 그 순서는 아니며, 단 BBM은 적어도 1개의 ABM1 및 적어도 1개의 ABM2를 포함한다. 따라서, 4가 ABM은 1개, 2개 또는 3개의 ABM1 및 1개, 2개, 또는 ABM2를 포함할 것이다. 일부 실시형태에서, 4가 BBM은 3개의 ABM1 및 1개의 ABM2를 포함한다. 다른 실시형태에서, 4가 BBM은 2개의 ABM1 2개의 ABM2를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 4가 BBM은 1개의 ABM1 및 3개의 ABM2를 포함한다.

[0516] 따라서, 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, 각각의 Y, A, 및 B는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 1"로 지정됨).

[0517] 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 Y는 ABM1이고, 각각의 X, A 및 B는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 2"로 지정됨).

[0518] 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 A는 ABM1이고, 각각의 X, Y 및 B는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 3"으로 지정됨).

[0519] 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 B는 ABM1이고, 각각의 X, Y 및 A는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 4"로 지정됨).

[0520] 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X 및 Y는 둘 다 ABM1이고, A 및 B의 둘 다는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 5"로 지정됨).

[0521] 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X 및 A는 둘 다 ABM1이고, Y 및 B의 둘 다는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 6"으로 지정됨).

[0522] 본 발명은 도 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 X 및 B는 둘 다 ABM1이고, Y 및 A의 둘 다는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 7"로 지정됨).

[0523] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 Y 및 A는 둘 다 ABM1이고, X 및 B의 둘 다는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 8"로 지정됨).

[0524] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 Y 및 B는 둘 다 ABM1이고, X 및 A의 둘 다는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 9"로 지정됨).

[0525] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 A 및 B는 둘 다 ABM1이고, X 및 Y의 둘 다는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 10"으로 지정됨).

[0526] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 각각의 X, Y 및 A는 ABM1이고, B는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 11"로 지정됨).

[0527] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 각각의 X, Y 및 B는 ABM1이고, A는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 12"로 지정됨).

[0528] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 각각의 X, A 및 B는 ABM1이고, Y는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 13"으로 지정됨).

[0529] 본 발명은 1aa 내지 도 1ah 중 어느 하나에 도시된 바와 같은 4가 BBM을 추가로 제공하고, 여기서 각각의 Y, A 및 B는 ABM1이고, X는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "Tv 14"로 지정됨).

[0530] **7.6. 삼중특이성 결합 분자 입체형태**

[0531] 예시적인 TBM 입체형태는 도 2에 제시되어 있다. 도 2a는 도 2b 내지 도 1v에 도시된 TBM 입체형태의 성분을 나타낸다. scFv, Fab, 비 면역글로불린 기반 ABM, 및 Fc는 각각 섹션 7.3 및 7.4에서 이들 성분에 대해 기재된 특징을 가질 수 있다. 도 2에 나타낸 TBM 입체형태 성분은 섹션 7.3 및 7.4에 기재된 임의의 수단에 의해(예를 들어, 직접 결합, ABM 링커, 디설파이드 결합, 노브 인 홀 상호작용으로 변형된 Fc 도메인 등에 의해) 서로 결합

될 수 있다. 도 2에 나타낸 다양한 성분의 배향 및 결합은 단지 예시적이며, 당업자에 의해 인식될 바와 같이, 다른 배향 및 결합이 적합할 수 있다(예를 들어, 섹션 7.3 및 7.4에 기재된 바와 같음).

[0532] TBM은 도 2에 나타낸 입체형태로 제한되지는 않는다. 사용될 수 있는 다른 입체형태는 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, WO 2014/145806; WO 2017/124002; 문헌[Liu *et al.*, 2017, Front Immunol. 8:38; Brinkmann & Kontermann, 2017, mAbs 9:2, 182-212; US 2016/0355600; Klein *et al.*, 2016, MAbs 8(6):1010-20]; 및 US 2017/0145116.

[0533] **7.6.1. 예시적인 3가 TBM**

[0534] 본 발명의 TBM은 3가일 수 있고, 즉, 이들은 3개의 항원 결합 도메인을 가지며, 이들 중 하나는 CD19에 결합하고, 이들 중 하나는 TCR 복합체의 성분에 결합하며, 이들 중 하나는 CD2 또는 TAA에 결합한다.

[0535] 예시적인 3가 TBMTBM 입체형태는 도 2b 내지 도 2p에 도시되어 있다.

[0536] 도 2b 내지 도 2k 및 도 2n 내지 도 2p에 도시된 바와 같이, TBM은 2개의 절반 항체를 포함하는데, 하나는 2개의 ABM을 포함하고, 다른 하나는 1개의 ABM을 포함하며, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 페어링된다.

[0537] 도 2b의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0538] 도 2c의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 2개의 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0539] 도 2d의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0540] 도 2e의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 2개의 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0541] 도 2f의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 Fab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0542] 도 2g의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0543] 도 2h의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 2개의 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0544] 도 2i의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0545] 도 2j의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, 비 면역글로불린 기반 ABM 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0546] 도 2k의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 제2 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0547] 도 2n의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회

합된다.

[0548] 도 2o의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0549] 도 2p의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, 비 면역글로불린 기반 ABM, 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0550] 대안적으로, 도 2l에 도시된 바와 같이, 3가의 TBM은 2개의 절반 항체를 포함할 수 있으며, 각각은 하나의 완전한 ABM 및 다른 ABM의 일부(하나는 VH, 다른 하나는 VL)를 포함한다. 2개의 절반 항체는 Fc 도메인을 통해 페어링되며, 여기서 VH와 VL은 회합하여 완전한 항원 결합 Fv 도메인을 형성한다.

[0551] TBM은 도 2m에 나타낸 바와 같은 단일 사슬일 수 있다. 도 2m의 TBM은 링커를 통해 연결되는 3개의 scFv 도메인을 포함한다.

[0552] 도 2b 내지 도 2p에 나타낸 입체형태 각각에서, X, Y 및 Z로 표기되는 도메인 각각은 ABM1, ABM2 또는 ABM3을 나타내지만, 반드시 상기 순서일 필요는 없다. 즉, X는 ABM1, ABM2, 또는 ABM3일 수 있고, Y는 ABM1, ABM2, 또는 ABM3일 수 있고, Z는 X는 ABM1, ABM2, 또는 ABM3일 수 있으며, 단 TBM은 하나의 ABM1, 하나의 ABM2, 및 하나의 ABM3을 포함한다.

[0553] 따라서, 본 발명은 도 2b 내지 도 2p 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 TBM을 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, Y는 ABM3이고, A는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T1"로 지정됨).

[0554] 본 발명은 또한 도 2b 내지 도 2p 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 TBM을 제공하고, 여기서 X는 ABM1이고, Y는 ABM2이고, Z는 ABM3이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T2"로 지정됨).

[0555] 본 발명은 도 2b 내지 도 2p 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 TBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM3이고, Y는 ABM1이고, Z는 ABM2이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T3"으로 지정됨).

[0556] 본 발명은 도 2b 내지 도 2p 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 TBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM3이고, Y는 ABM2이고, Z는 ABM1이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T4"로 지정됨).

[0557] 본 발명은 도 2b 내지 도 2p 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 TBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM2이고, Y는 ABM1이고, Z는 ABM3이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T5"로 지정됨).

[0558] 본 발명은 도 2b 내지 도 2p 중 어느 하나에 나타낸 바와 같은 3가 TBM을 추가로 제공하고, 여기서 X는 ABM2이고, Y는 ABM3이고, Z는 ABM1이다(편리함을 위해 ABM의 이런 입체형태는 "T6"으로 지정됨).

[0559] **7.6.2. 예시적인 4가 TBM**

[0560] 본 발명의 TBM은 4가일 수 있고, 즉, 이들은 4개의 항원 결합 도메인을 가지며, 이들 중 하나 또는 둘은 CD19에 결합하고, 이들 중 하나 또는 둘은 TCR 복합체의 성분에 결합하며, 이들 중 하나 또는 둘은 CD2 또는 TAA에 결합한다.

[0561] 예시적인 4가 TBM 입체형태는 도 2q 내지 도 2s에 도시되어 있다.

[0562] 도 2q 내지 도 2s에 도시하는 바와 같이, 4가 TBM은 2개의 절반 항체를 포함할 수 있으며, 각각은 2개의 완전한 ABM을 포함하고, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 페어링된다.

[0563] 도 2q의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 제2 Fab를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 제2 Fab를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0564] 도 2r의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0565] 도 2s의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 scFv, Fc 영역 및 Fab를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통

해 회합된다.

[0566] 도 2q 내지 도 2s에 도시된 입체형태에서, 각각의 X, Y, Z, 및 A는 ABM1, ABM2, 또는 ABM3를 나타내지만, 반드시 그 순서는 아니며, 단 TBM은 적어도 1개의 ABM1, 적어도 1개의 ABM2, 및 적어도 1개의 ABM3을 포함한다. 따라서, 4가 ABM은 CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA 중 하나에 대해 2개의 ABM을 포함할 것이다. 일부 경우에, 4가 TBM은 2개의 CD19 ABM을 가진다.

[0567] **7.6.3. 예시적인 5가 TBM**

[0568] 본 발명의 TBM은 5가일 수 있고, 즉, 이들은 5개의 항원 결합 도메인을 가지며, 이들 중 하나, 둘 또는 셋은 CD19에 결합하고, 이들 중 하나, 둘 또는 셋은 TCR 복합체의 성분에 결합하며, 이들 중 하나, 둘 또는 셋은 CD2 또는 TAA에 결합한다.

[0569] 예시적인 5가 TBM 입체형태는 도 2t에 도시되어 있다.

[0570] 도 2t에 도시한 바와 같이, 5가 TBM은 2개의 절반 항체를 포함할 수 있으며, 이 중 하나는 2개의 완전한 ABM을 포함하고, 이 중 다른 하나는 하나의 완전한 ABM을 포함하고, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 페어링된다.

[0571] 도 2t의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, scFv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0572] 도 2t에 도시된 입체형태에서, 각각의 X, Y, Z, A 및 B는 ABM1, ABM2, 또는 ABM3를 나타내지만, 반드시 그 순서는 아니며, 단 TBM은 적어도 1개의 ABM1, 1개의 ABM2, 및 1개의 ABM3을 포함한다. 따라서, 본 발명의 5가 TBM은 CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA 중 둘에 대해 2개의 ABM, 또는 CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA 중 하나에 대해 3개의 ABM을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 5가 TBM은 2개 또는 3개의 CD19 ABM을 가진다. 일부 실시형태에서, 5가 TBM은 3개의 ABM1, 1개의 ABM2 및 1개의 ABM3을 포함한다.

[0573] **7.6.4. 예시적인 6가 TBM**

[0574] 본 발명의 TBM은 6가일 수 있고, 즉, 이들은 6개의 항원 결합 도메인을 가지며, 이들 중 하나, 둘, 셋 또는 넷은 CD19에 결합하고, 이들 중 하나, 둘, 셋 또는 넷은 TCR 복합체의 성분에 결합하며, 이들 중 하나, 둘, 셋 또는 넷은 CD2 또는 TAA에 결합한다.

[0575] 예시적인 6가 TBM 입체형태는 도 2u 내지 도 2v에 도시되어 있다.

[0576] 도 2u 내지 도 2v에 도시한 바와 같이, 5가 TBM은 2개의 절반 항체를 포함할 수 있으며, 이 중 하나는 2개의 완전한 ABM을 포함하고, 이 중 다른 하나는 하나의 완전한 ABM을 포함하고, 2개의 절반은 Fc 도메인을 통해 페어링된다.

[0577] 도 2u의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 Fab, 제2 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 Fab, 제2 Fab, Fc 영역 및 scFv를 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0578] 도 2v의 실시형태에서, 제1(또는 좌측) 절반 항체는 제1 Fv, 제2 Fv, 제3 Fv 및 Fc 영역을 포함하고, 제2(또는 우측) 절반 항체는 제1 Fv, 제2 Fv, 제3 Fv 및 Fc 영역을 포함한다. 제1 절반 항체 및 제2 절반 항체는 Fc 도메인을 형성하는 Fc 영역을 통해 회합된다.

[0579] 도 2u 내지 도 2v에 도시된 입체형태에서, 각각의 X, Y, Z, A, B, 및 C는 ABM1, ABM2, 또는 ABM3를 나타내지만, 반드시 그 순서는 아니며, 단 TBM은 적어도 1개의 ABM1, 1개의 ABM2, 및 1개의 ABM3을 포함한다. 따라서, 본 발명의 6가 TBM은 (i) CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA 각각에 대해 2개의 ABM, (ii) CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA 중 하나에 대해 3개의 ABM, 또는 (iii) CD19, TCR 복합체의 성분, 및 CD2 또는 TAA 중 하나에 대해 4개의 ABM을 포함할 수 있다. 예를 들어, 6가 ABM은 CD19에 대해 3개의 ABM, CD2 또는 TAA에 대해 2개의 ABM 및 TCR 복합체의 성분에 대해 1개의 ABM을 포함할 수 있다. 다른 예로서, 6가 ABM은 CD19에 대해 3개의 ABM, TCR 복합체의 성분에 대해 2개의 ABM 및 CD2 또는 TAA에 대해 1개의 ABM을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 6가 TBM은 2개, 3개, 또는 4개의 CD19 ABM을 가진다. 구체적인 실시형태에서, 6가 TBM은 3개의 CD19 ABM을 가진다. 다른 실시형태에서, 6가 TBM은 4개의 CD19 ABM을 가진다.

[0580] **7.7. TCR ABM**

[0581] 본 발명의 MBM은 CD19에 특이적으로 결합하는 AMB 및 상이한 항원에 특이적인 ABM2를 함유한다. 본 발명의 BBM, 유형 1 TBM 및 유형 2 TBM에서, ABM2는 TCR 복합체의 성분에 결합할 수 있다. TCR은 비변이체 CD3 사슬 분자와의 복합체의 부분으로서 발현되는 고도로 가변적인 알파(α) 및 베타(β) 사슬로 정상적으로 이루어진 디설파이드-연결 막-고정 이종이합체 단백질이다. 이 수용체를 발현시키는 T 세포는 α:β(또는 αβ) T 세포로 지칭되지만, 소수의 T 세포는 γδ T 세포로 지칭되는, 가변 감마(γ) 및 델타(δ) 사슬에 의해 형성되는 교번의 수용체를 발현시킨다.

[0582] 일 실시형태에서, MBM은 CD3에 특이적으로 결합하는 ABM을 함유한다.

[0583] 7.7.1. CD3 ABM

[0584] MBM은 CD3에 특이적으로 결합하는 ABM을 함유할 수 있다. 용어 "CD3"은 T 세포 수용체의 3개의 공동-수용체의 분화 클러스터(또는 공동-수용체 복합체 또는 공동-수용체 복합체의 폴리펩티드 사슬)를 지칭한다. 인간 CD3의 폴리펩티드 사슬의 아미노산 서열은 NCBI 수탁번호 P04234, P07766 및 P09693으로 제공된다. CD3 단백질은 또한 변이체를 포함할 수 있다. CD3 단백질은 또한 단편을 포함할 수 있다. CD3 단백질은 또한 CD3 아미노산 서열의 번역 후 변형을 포함한다. 번역 후 변형은 N- 및 O-연결된 글리코실화를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0585] 일부 실시형태에서, MBM은 항-CD3 항체(예를 들어, US 2016/0355600, WO 2014/110601 및 WO 2014/145806) 또는 이의 항원 결합 도메인인 ABM을 포함할 수 있다. MBM에서 사용될 수 있는 예시적인 항-CD3 VH, VL 및 scFV 서열은 표 12A에서 제공된다.

[0586] [표 12A]

[0587]

표 12A
CD3 결합제 - 가변 도메인 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3-1 | VH | QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDS AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS | 136 |
| | VL | QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQW SSNPFTFGSGTKLEIN | 137 |
| CD3-2 | VH | EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA | 138 |
| | VL | QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLF TGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWY SNLWVFGGGTKLTVL | 139 |
| CD3-3 | VH | QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTSYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSSGYTKYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDS AVYYCARWQDYDVYFDYWGQGTTLTVSS | 140 |
| | VL | QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWS SNPPTFGGGTKLETK | 141 |
| CD3-4 | VH | QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDS AVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS | 136 |
| | VL | QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWS SNPLTFGSGTKLEIN | 142 |
| CD3-5 | VH | QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKG LEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPEDT GVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS | 143 |
| | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWS SNPFTFGQGTKLQIT | 144 |
| CD3-6 | VH | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFKFSGYGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARQMGYWHFDLWGRGTLVTVSS | 145 |
| | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPLTFGGGTKVEIK | 146 |
| CD3-7 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFISRDDSKNSLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 147 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALIGAQAEDEADYYCALW YSNLWVFGGGTKLTVL | 148 |

[0588]

표 12A
CD3 결합제 - 가변 도메인 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3-8 | VH | DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGL EWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSA VYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS | 149 |
| | VL | DIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLISSMEAEDAATYYCQQWS SNPLTFGAGTKLELK | 150 |
| CD3-9 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFISRDDSKNSLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 151 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALIGAQAEDEADYYCALW YSNLWVFGGGTKLTVL | 148 |
| CD3-10 | VH | EVKLLESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGL EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLKTED TAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA | 152 |
| | VL | QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHLF TGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWY SNLWVFGGGTKLTVL | 139 |
| CD3-11 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSS | 153 |
| | VL | QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPQRFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVL | 154 |
| CD3-12 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS | 155 |
| | VL | QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVL WYSNRWVFGGGTKLTVL | 156 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL | 157 |
| CD3-13 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQG LEWMGYINPSRGYTNYNQKFKDRVTMTTDTSISTAYMELSRLRSDD TAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSS | 158 |
| | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQAPRLLI YDTSKLASGVPAHFRGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSN PFTFGQGTKVEIK | 159 |
| CD3-14 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVSRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTMVTVSS | 160 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL | 161 |

[0589]

표 12A
CD3 결합제 - 가변 도메인 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3-15 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 162 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTITGAQAEDEADYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL | 163 |
| CD3-16 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 164 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL | 165 |
| CD3-17 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 166 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL | 167 |
| CD3-18 | VH | QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKG LEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPEDT GVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS | 143 |
| | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWS SNPFTFGQGT | 168 |
| CD3-19 | VH | QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKG LEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPEDT GVYFCARYYDDHYSLDYWGQGTPVTVSS | 169 |
| | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWS SNPFTFGQGT | 168 |
| CD3-20 | VH | EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNL EWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDS AVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS | 170 |
| | VL | DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGTVKLL IYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTL PWTFAGGTKLEIK | 171 |
| CD3-21 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 172 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL | 173 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSG AQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL | 174 |

[0590]

표 12A
CD3 결합제 - 가변 도메인 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3-22 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 166 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL | 167 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGS GKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYA NWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGA QPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL | 175 |
| CD3-23 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 176 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL | 167 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGS GKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYA NWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGA QPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL | 177 |
| CD3-24 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 178 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL | 167 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGS GKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYA NWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGA QPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL | 179 |
| CD3-25 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 180 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL | 167 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGS GKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYA NWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGA QPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL | 181 |

[0591]

표 12A
CD3 결합제 - 가변 도메인 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3-26 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS | 182 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL | 167 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGS GKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYA NWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGA QPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL | 183 |
| CD3-27 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 184 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL | 167 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPGS GKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYA NWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGA QPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL | 185 |
| CD3-28 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 164 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL | 165 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWV QQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPE DEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH | 186 |
| CD3-129 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSS | 187 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL | 188 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNY ANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSG AQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL | 189 |

[0592]

표 12A
CD3 결합제 - 가변 도메인 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3-130 | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS | 190 |
| | VL | QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL | 173 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSG AQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL | 191 |

[0593] Kabat 넘버링 체계에 의해 정해지는 다수의 CD3 결합제에 대한 CDR 서열(Kabat *et al*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.), Chothia 넘버링 체계(Al-Lazikani *et al*., 1997, J. Mol. Biol 273:927-948) 및 Kabat 넘버링과 Chothia 넘버링의 조합이 각각 표 12B 내지 표 12D에 제공되어 있다.

[0594] [표 12B]

표 12B
CD3 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CD3-1 | VH | RYTMH | 192 | YINPSRGYTNYNQKFKD | 212 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SASSSVSYMN | 193 | DTSKLAS | 213 | QQWSSNPFT | 237 |
| CD3-2 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-3 | VH | SYTMH | 196 | YINPSSGYTKYNQKFKD | 216 | WQDYDVYFDY | 240 |
| | VL | RASSSVSYMH | 197 | ATSNLAS | 217 | QQWSSNPPT | 241 |
| CD3-4 | VH | RYTMH | 192 | YINPSRGYTNYNQKFKD | 212 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | RASSSVSYMN | 198 | DTSKVAS | 218 | QQWSSNPLT | 242 |
| CD3-5 | VH | RYTMH | 192 | YINPSRGYTNYNQKVKD | 219 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SASSSVSYMN | 193 | DTSKLAS | 213 | QQWSSNPFT | 237 |
| CD3-6 | VH | GYGMH | 199 | VIWYDGSKKYYVDSVKG | 220 | QMGYWHFDL | 243 |
| | VL | RASQSVSSYLA | 200 | DASNRAT | 221 | QQRSNWPPLT | 244 |

[0595]

표 12B
CD3 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CD3-7 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYAD | 222 | VRHGNFGNSYVSWFAY | 245 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-8 | VH | RYTMH | 192 | YINPSRGYTNYNQKFKD | 212 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | RASSSVSYMN | 198 | DTSKVAS | 218 | QQWSSNPLT | 242 |
| CD3-9 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYAD | 222 | VRHGNFGNSYVSWFAY | 245 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-10 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-11 | VH | SYAMN | 201 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWWAY | 246 |
| | VL | GSSTGAVTSGNYPN | 202 | GTKFLAP | 224 | VLWYSNRWV | 247 |
| CD3-12 | VH | KYAMN | 203 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYISYWAY | 248 |
| | VL | GSSTGAVTSGNYPN | 202 | GTKFLAP | 224 | VLWYSNRWV | 247 |
| CD3-13 | VH | RYTMH | 192 | YINPSRGYTNYNQKFKD | 212 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SASSSVSYMN | 193 | DTSKLAS | 213 | QQWSSNPFT | 237 |
| CD3-14 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-15 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-16 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-17 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGDSYVSWFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-18 | VH | RYTMH | 192 | YINPSRGYTNYNQKVKD | 219 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SASSSVSYMN | 193 | DTSKLAS | 213 | QQWSSNPFT | 237 |
| CD3-19 | VH | RYTMH | 192 | YINPSRGYTNYNQKVKD | 219 | YYDDHYSLDY | 251 |
| | VL | SASSSVSYMN | 193 | DTSKLAS | 213 | QQWSSNPFT | 237 |
| CD3-20 | VH | GYTMN | 205 | LINPYKGVSTYNQKFKD | 225 | SGYYGDSDWYFDV | 252 |

[0596]

[0597]

표 12B
CD3 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VL | RASQDIRNYLN | 206 | YTSRLH | 226 | QQGNTLPWT | 253 |
| CD3-21 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-22 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGDSYVSWFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-23 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKANNYATYYADSVKG | 227 | HGNFGDSYVSWFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-24 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGDEYVSWFAY | 254 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-25 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGDPYVSWFAY | 255 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-26 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGDSYVSWFDY | 256 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-27 | VH | TYAMS | 207 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGDSYVSWFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-28 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-29 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-30 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-31 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-32 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |

[0598]

표 12B
CD3 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CD3-33 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-34 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-35 | VH | TYAMH | 208 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-36 | VH | TYAMS | 207 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-37 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-38 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKANNYYATY YADSVKG | 228 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-39 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKANSYATYY ADSVKG | 229 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-40 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATAY ADSVKG | 230 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-41 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-42 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-43 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-44 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-45 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |

[0599]

표 12B

CD3 결합체 - Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-46 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-47 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-48 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-49 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-50 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-51 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGQSYVS WFAY | 257 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-52 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-53 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFDY | 258 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-54 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-55 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-56 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-57 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |

[0600]

표 12B

CD3 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CD3-58 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-59 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-60 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT SSNYAN | 209 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-61 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT SGHYAN | 210 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-62 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | DTNKRAP | 231 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-63 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNNRAP | 232 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-64 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAS | 233 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-65 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTSNKHS | 234 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-66 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-67 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-68 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-69 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-70 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |

[0601]

표 12B
CD3 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-71 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-72 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-73 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | LLWYSNLWV | 259 |
| CD3-74 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-75 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-76 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVT TSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-77 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | KSSTGAVT TSNYAN | 211 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-78 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-79 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-80 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-81 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-82 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |

표 12B
CD3 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CD3-83 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-84 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-85 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-86 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-87 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-88 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-89 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKANNYATYY ADSVKG | 227 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-90 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFDY | 256 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-91 | VH | TYAMS | 207 | RIRSKANNYATYY ADSVKG | 227 | HGNFGDSYVS WFDY | 256 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-92 | VH | TYAMN | 194 | RIRSNGGYSTYYA DSVKG | 235 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-93 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-94 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-95 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |

[0602]

[0603]

표 12B
CD3 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-96 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-97 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-98 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-99 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-100 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-101 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-102 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-103 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-104 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-105 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-106 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-107 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |

[0604]

표 12B

CD3 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CD3-108 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-109 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-110 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-111 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-112 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-113 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-114 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-115 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-116 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-117 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-118 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-119 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVT TSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-120 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYY ADSVKG | 223 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |

표 12B
CD3 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-121 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGDSYVSWFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-122 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-123 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-124 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGDSYVSWFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-125 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGDSYVSWFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-126 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-127 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-128 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGDSYVSWFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-129 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYVSWFAH | 260 |
| | VL | GSSTGAVTSSNYAN | 209 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-130 | VH | TYAMN | 194 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |

[0605]

[0606] [표 12C]

표 12C
CD3 결합제 - Chothia 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CD3-1 | VH | GYTFTRY | 261 | NPSRGY | 274 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SSSVSY | 262 | DTS | 275 | WSSNPF | 286 |

[0607]

[0608]

표 12C
CD3 결합제 - Chothia 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CD3-2 | VH | GFTFNTY | 263 | RSKYNN YA | 276 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | STGAVTTSNY | 264 | GTN | 277 | WYSNLW | 287 |
| CD3-3 | VH | GYTFTSY | 265 | NPSSGY | 278 | WQDYDVYFDY | 240 |
| | VL | SSSVSY | 262 | ATS | 279 | WSSNPP | 288 |
| CD3-4 | VH | GYTFTRY | 261 | NPSRGY | 274 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SSSVSY | 262 | DTS | 275 | WSSNPL | 289 |
| CD3-5 | VH | GYTFTRY | 261 | NPSRGY | 274 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SSSVSY | 262 | DTS | 275 | WSSNPF | 286 |
| CD3-6 | VH | GFKFSGY | 266 | WYDGSK | 280 | QMGYWHFDL | 243 |
| | VL | SQSVSSY | 267 | DAS | 281 | RSNWPPL | 290 |
| CD3-7 | VH | GFTFSTY | 268 | RSKYNN YAT | 282 | HGNFGNSYVS WFA | 291 |
| | VL | STGAVTTSNY | 264 | GTN | 277 | WYSNLW | 287 |
| CD3-8 | VH | GYTFTRY | 261 | NPSRGY | 274 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SSSVSY | 262 | DTS | 275 | WSSNPL | 289 |
| CD3-9 | VH | GFTFNTY | 263 | RSKYNN YAT | 282 | HGNFGNSYVS WFA | 291 |
| | VL | STGAVTTSNY | 264 | GTN | 277 | WYSNLW | 287 |
| CD3-10 | VH | GFTFNTY | 263 | RSKYNN YA | 276 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | STGAVTTSNY | 264 | GTN | 277 | WYSNLW | 287 |
| CD3-11 | VH | GFTFNSY | 269 | RSKYNN YA | 276 | HGNFGNSYVS WWAY | 246 |
| | VL | STGAVTSGNY | 270 | GTK | 283 | WYSNRW | 292 |
| CD3-12 | VH | GFTFNKY | 271 | RSKYNN YA | 276 | HGNFGNSYISY WAY | 248 |
| | VL | STGAVTSGNY | 270 | GTK | 283 | WYSNRW | 292 |
| CD3-13 | VH | GYTFTRY | 261 | NPSRGY | 274 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SSSVSY | 262 | DTS | 275 | WSSNPF | 286 |
| CD3-14 | VH | GFTFSTY | 268 | RSKYNN YA | 276 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | STGAVTTSNY | 264 | GTN | 277 | WYSNLW | 287 |
| CD3-15 | VH | GFTFNTY | 263 | RSKYNN YA | 276 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | STGAVTTSNY | 264 | GTN | 277 | WYSNLW | 287 |
| CD3-16 | VH | GFTFNTY | 263 | RSKYNN YA | 276 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | STGAVTTSNY | 264 | GTN | 277 | WYSNLW | 287 |
| CD3-17 | VH | GFTFSTY | 268 | RSKYNN YA | 276 | HGNFGDSYVS WFAY | 249 |
| | VL | STGAVTTSNY | 264 | GTN | 277 | WYSNHW | 293 |
| CD3-18 | VH | GYTFTRY | 261 | NPSRGY | 274 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SSSVSY | 262 | DTS | 275 | WSSNPF | 286 |
| CD3-19 | VH | GYTFTRY | 261 | NPSRGY | 274 | YYDDHYSLDY | 251 |

[0609]

표 12C
CD3 결합제 - Chothia 넘버링 체계에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VL | SSSVSY | 262 | DTS | 275 | WSSNPF | 286 |
| CD3-20 | VH | GYSFTGY | 272 | NPYKGV | 284 | SGYYGDSDWY FDV | 252 |
| | VL | SQDIRNY | 273 | YTS | 285 | GNTLPW | 294 |
| CD3-21 | VH | GFTFNTY | 263 | RSKYNN YA | 276 | HGNFGNSYVS WFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVTTS NYAN | 195 | GTNKRA P | 215 | ALWYSNLWV | 239 |

[0610] [표 12D]

표 12D
CD3 결합제 - Kabat 및 Chothia 넘버링 체계의 조합에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CD3-1 | VH | GYTFTRYTMH | 295 | YINPSRGYTNYNQKFKD | 212 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SASSSVSYMN | 193 | DTSKLAS | 213 | QQWSSNPFT | 237 |
| CD3-2 | VH | GFTFNTYAMN | 296 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-3 | VH | GYTFTSYTMH | 297 | YINPSSGYTKYNQKFKD | 216 | WQDYDVYFDY | 240 |
| | VL | RASSSVSYMH | 197 | ATSNLAS | 217 | QQWSSNPPT | 241 |
| CD3-4 | VH | GYTFTRYTMH | 295 | YINPSRGYTNYNQKFKD | 212 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | RASSSVSYMN | 198 | DTSKVAS | 218 | QQWSSNPLT | 242 |
| CD3-5 | VH | GYTFTRYTMH | 295 | YINPSRGYTNYNQKVKD | 219 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SASSSVSYMN | 193 | DTSKLAS | 213 | QQWSSNPFT | 237 |
| CD3-6 | VH | GFKFSGYGMH | 298 | VIWYDGSKKYYVDSVKG | 220 | QMGYWHFDL | 243 |
| | VL | RASQSVSSYLA | 200 | DASNRAT | 221 | QQRSNWPPLT | 244 |
| CD3-7 | VH | GFTFSTYAMN | 299 | RIRSKYNNYATYYADSVK | 303 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-8 | VH | GYTFTRYTMH | 295 | YINPSRGYTNYNQKFKD | 212 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | RASSSVSYMN | 198 | DTSKVAS | 218 | QQWSSNPLT | 242 |
| CD3-9 | VH | GFTFNTYAMN | 296 | RIRSKYNNYATYYADSVK | 303 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |

[0611]

표 12D
CD3 결합제 - Kabat 및 Chothia 넘버링 체계의 조합에 따른 CDR 서열

| 결합 도메인 | 사슬 | CDR1 | 서열번호 | CDR2 | 서열번호 | CDR3 | 서열번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-10 | VH | GFTFNTYAMN | 296 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-11 | VH | GFTFNSYAMN | 300 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWWAY | 246 |
| | VL | GSSTGAVTSGNYPN | 202 | GTKFLAP | 224 | VLWYSNRWV | 247 |
| CD3-12 | VH | GFTFNKYAMN | 301 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYISYWAY | 248 |
| | VL | GSSTGAVTSGNYPN | 202 | GTKFLAP | 224 | VLWYSNRWV | 247 |
| CD3-13 | VH | GYTFTRYTMH | 295 | YINPSRGYTNYNQKFKD | 212 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SASSSVSYMN | 193 | DTSKLAS | 213 | QQWSSNPFT | 237 |
| CD3-14 | VH | GFTFSTYAMN | 299 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-15 | VH | GFTFNTYAMN | 296 | RIRSKYNNYATYYADSVKD | 214 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | RSSTGAVTTSNYAN | 195 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-16 | VH | GFTFNTYAMN | 296 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGNSYVSWFAY | 238 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNLWV | 239 |
| CD3-17 | VH | GFTFSTYAMN | 299 | RIRSKYNNYATYYADSVKG | 223 | HGNFGDSYVSWFAY | 249 |
| | VL | GSSTGAVTTSNYAN | 204 | GTNKRAP | 215 | ALWYSNHWV | 250 |
| CD3-18 | VH | GYTFTRYTMH | 295 | YINPSRGYTNYNQKVKD | 219 | YYDDHYCLDY | 236 |
| | VL | SASSSVSYMN | 193 | DTSKLAS | 213 | QQWSSNPFT | 237 |
| CD3-19 | VH | GYTFTRYTMH | 295 | YINPSRGYTNYNQKVKD | 219 | YYDDHYSLDY | 251 |
| | VL | SASSSVSYMN | 193 | DTSKLAS | 213 | QQWSSNPFT | 237 |
| CD3-20 | VH | GYSFTGYTMN | 302 | LINPYKGVSTYNQKFKD | 225 | SGYYGDSDWYFDV | 252 |
| | VL | RASQDIRNYLN | 206 | YTSRLHS | 304 | QQGNTLPWT | 253 |

[0612]

[0613] 일부 실시형태에서, MBM은 Kabat 넘버링에 의해 정해진 바와 같은 CD3-1 내지 CD3-130 중 어느 하나의 CDR을 포함하는 CD3 ABM을 포함할 수 있다(예를 들어, 표 12B에 기재된 바와 같음). 다른 실시형태에서, MBM은 Chothia 넘버링에 의해 정해진 바와 같은 CD3-1 내지 CD3-130 중 어느 하나의 CDR을 포함하는 CD3 ABM을 포함할 수 있다(예를 들어, 표 12C에 기재된 바와 같음). 또 다른 실시형태에서, MBM은 Kabat와 Chothia 넘버링의 조합에 의해 정해진 바와 같은 CD3-1 내지 CD3-130 중 어느 하나의 CDR을 포함하는 CD3 ABM을 포함할 수 있다(예를 들어, 표 12D에 기재된 바와 같음).

[0614] 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-1의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-2의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-3의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-4의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-5의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-6의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-7의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-8의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-9의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-10의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-11의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-12의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-13의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-14의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-15의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-16의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-17의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-18의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-19의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-20의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-21의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-22의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-23의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-24의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-25의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-26의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-27의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-28의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-29의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-30의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-31의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-32의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-33의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-34의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-35의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-36의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-37의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-38의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-39의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-40의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-41의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-42의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-43의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-44의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-45의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-46의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-47의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-48의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-49의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-50의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-51의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-52의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-53의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-54의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-55의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-56의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-57의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-58의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-59의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-60의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-61의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-62의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-63의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-64의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-65의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-66의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-67의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-68의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-69의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-70의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-71의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-72의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-73의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-74의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-75의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-76의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-77의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시

형태에서, CD3 ABM은 CD3-78의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-79의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-80의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-81의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-82의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-83의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-84의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-85의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-86의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-87의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-88의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-89의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-90의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-91의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-92의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-93의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-94의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-95의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-96의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-97의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-98의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-99의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-100의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-101의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-102의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-103의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-104의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-105의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-106의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-107의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-108의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-109의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-110의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-111의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-112의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-113의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-114의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-115의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-116의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-117의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-118의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-119의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-120의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-121의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-122의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-123의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-124의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-125의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-126의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-127의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-126의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-127의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-128의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-129의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3 ABM은 CD3-130의 CDR 서열을 포함한다.

[0615] MBM은 CD3-1 내지 CD3-130 중 어느 하나의 완전한 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-1의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-1의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-2의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-3의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-4의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-5의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-6의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-7의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-8의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-9의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-10의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-11의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-12의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-13의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-14의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-15의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-16의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-17의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-18의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-19의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-20의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-21의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-22의 VH 및 VL 서열을

포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-23의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-24의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-25의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-26의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-27의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-28의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-129의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다. 일부 실시형태에서, MBM은 CD3-130의 VH 및 VL 서열을 포함하는 CD3 ABM을 포함한다.

[0616] 표 12B 내지 표 12D에 기재된 CDR 세트(즉, 각각의 CD3-1 내지 CD3-130에 대한 6개의 CDR의 세트) 이외에, 본 발명은 변이체 CDR 세트를 제공한다. 일 실시형태에서, 6개의 CDR의 세트는 CD3 ABM이 Biacore, 표면 플라스몬 공명(SPR) 및/또는 BLI(생물층 간섭법, 예를 들어, Octet 분석) 분석 중 적어도 하나에 의해 측정되는 것처럼 여전히 표적 항원에 결합할 수 있는 한, 표 12B 내지 표 12D에 기재된 CDR 세트로부터의 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 아미노산 변화를 가질 수 있다.

[0617] CD3에 ABM을 형성하는 표 12A에 개시된 가변 중쇄 및 경쇄 도메인 이외에, 본 발명은 변이체 VH 및 VL 도메인을 제공한다. 일 실시형태에서, 변이체 VH 및 VL 도메인은 각각, ABM이 Biacore, 표면 플라스몬 공명(SPR) 및/또는 BLI(생물층 간섭법, 예를 들어, Octet 분석) 분석 중 적어도 하나에 의해 측정되는 것처럼 여전히 표적 항원에 결합할 수 있는 한, 표 12A에 기재된 VH 및 VL 도메인으로부터 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 아미노산을 가질 수 있다. 다른 실시형태에서, 변이체 VH 및 VL은 ABM이 Biacore, 표면 플라스몬 공명(SPR) 및/또는 BLI(생물층 간섭법, 예를 들어, Octet 분석) 분석 중 적어도 하나에 의해 측정되는 것처럼 여전히 표적 항원에 결합할 수 있는 한, 표 12A에 개시된 각각의 VH 또는 VL과 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0618] 일부 실시형태에서, MBM은 WO 2020/052692에 기재된 CD3 결합 분자 또는 이의 항원 결합 도메인인 ABM을 포함할 수 있다.

[0619] VH 및 VL 서열(아미노산 서열 및 아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열)은 다른 CD3 ABM을 생성하도록 "혼합되고 일치"될 수 있다. 이러한 "혼합 및 매칭된" CD3 ABM은 당해 분야에 알려진 결합 분석법(예를 들어, FACS 분석법)을 이용하여 테스트될 수 있다. 쇄들이 혼합 및 매칭되는 경우, 특정 VH/VL 쌍으로부터의 VH 서열은 구조적으로 유사한 VH 서열로 대체되어야 한다. 특정 VH/VL 쌍으로부터의 VL 서열은 구조적으로 유사한 VL 서열로 대체되어야 한다.

[0620] 일부 실시형태에서, 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인은 비 면역글로불린 기반이고, 대신에 비 항체 스캐폴드 단백질, 예를 들어, 섹션 7.3.2에 기재된 비 항체 스캐폴드 단백질 중 하나로부터 유래된다. 일 실시형태에서, 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인은 WO 2017/013136에 기재된 아필린-144160을 포함한다. 아필린-144160은 하기 아미노산 서열을 갖는다:

[0621] MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQWLWFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLKLWLVDKAAMQIFVYTRTGKTITLEVEPSDTIENV KAKIQDKEGIPPDQQRLIWAGKQLEDGRTLSDYNIALESGLHLVLRLRAA (서열번호 305)

[0622] **7.7.2. TCR-α/β ABM**

[0623] MBM은 TCR-α 사슬, TCR-β 사슬 또는 TCR-αβ 이합체에 특이적으로 결합하는 ABM을 함유할 수 있다. 예시적인 항-TCR-α/β 항체는 알려져 있다(예를 들어, 미국 특허 제2012/0034221호; 문헌[Borst *et al.*, 1990, Hum Immunol. 29(3):175-88](항체 BMA031을 기재) 참조). 항체 BMA031의 VH, VL 및 Kabat CDR 서열은 표 13에 제공된다.

[0624] [표 13]

| 표 13<br>BMA031 서열 | | |
|---|---|---|
| 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
| BMA031 CDR-H1 | KASGYKFTSYVMH | 306 |
| BMA031 CDR-H2 | YINPYNDVTKYNEKFK | 307 |
| BMA031 CDR-H3 | GSYYDYDGFVY | 308 |
| BMA031 CDR-L1 | SATSSVSYMH | 309 |
| BMA031 CDR-L2 | DTSKLAS | 213 |
| BMA031 CDR-L3 | QQWSSNPLT | 242 |

[0625]

| 표 13<br>BMA031 서열 | | |
|---|---|---|
| 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
| BMA031 VH | EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTSYVMHWVKQKPGQGLE WIGYINPYNDVTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVH YCARGSYYDYDGFVYWGQGTLVTVSA | 310 |
| BMA031 VL | QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSATSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWI YDTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNP LTFGAGTKLELK | 311 |

[0626]

[0627] 실시형태에서, TCR ABM은 항체 BMA031의 CDR 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, TCR ABM은 항체 BMA031의 VH 및 VL 서열을 포함할 수 있다.

[0628] 7.7.3. TCR-γ/δ ABM

[0629] MBM은 TCR-γ 사슬, TCR-δ 사슬 또는 TCR-γδ 이합체에 특이적으로 결합하는 ABM을 함유할 수 있다. 예시적인 항-TCR-γ/δ 항체는 알려져 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,980,892호(수탁 번호 HB 9578로서 ATCC에 기탁된 히브리도마에 의해서 생산되는 δTCS1이 기술됨)).

[0630] 7.8. CD2 ABM

[0631] 7.8.1. 면역글로불린 기반 CD2 ABM

[0632] 유형 1 TBM은 항-CD2 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인 ABM을 포함할 수 있다. 예시적인 항-CD2 항체는 알려져 있다(예를 들어, USP 6,849,258, 중국 특허 제102827281A호, 미국 특허 제2003/0139579 A1호 및 미국 특허 제5,795,572호 참조). 표 14는 본 발명의 MBM에서 사용하기 위한 항-CD2 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 포함될 수 있는 예시적인 CDR, VH 및 VL 서열을 제공한다.

[0633] [표 14]

| 표 14<br>면역글로불린 기반 CD2 결합제 | | | |
|---|---|---|---|
| 명칭 | 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
| CD2-1 | CDR-H1 | EYYMY (래트 Lo-CD2a = USP 6,849,258 의 도 33 으로부터의 BTI-322) | 312 |
| CD2-1 | CDR-H2 | RIDPEDGSIDYVEKFKK (래트 Lo-CD2a = USP 6,849,258 의 도 33 으로부터의 BTI-322) | 313 |
| CD2-1 | CDR-H3 | GKFNYRFAY (래트 Lo-CD2a = USP 6,849,258 의 도 33 으로부터의 BTI-322) | 314 |
| CD2-1 | CDR-L1 | RSSQSLLHSSGNTYLN (래트 Lo-CD2a = USP 6,849,258 의 도 31로부터의 BTI-322) | 315 |
| CD2-1 | CDR-L2 | LVSKLES (래트 Lo-CD2a = USP 6,849,258 의 도 31 으로부터의 BTI-322) | 316 |
| CD2-1 | CDR-L3 | QFTHYPYT (래트 Lo-CD2a = USP 6,849,258 의 도 31로부터의 BTI-322) | 317 |

[0634]

| 표 14<br>면역글로불린 기반 CD2 결합제 | | | |
|---|---|---|---|
| 명칭 | 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
| CD2-1 | VH | EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKASGYIFT**EYYMY**WVKQR PKQGLELVG**RIDPEDGSIDYVEKFK**KKATLTADTSSNTAYM QLSSLTSEDTATYFCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS (USP 6,849,258 의 서열번호 100) | 318 |
| CD2-1 | VL | DVVLTQTPPTLLATIGQSVSISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WLL QRTGQSPQPLIYLVSKLESGVPNRFSGSGSGTDFTLKISGV EAEDLGVYYCMQFTHYPYTFGAGTKLELK (서열번호 92 로부터의 래트 Lo-CD2a Vk, USP 6,849,258 의 도 31 에 나타낸 신호 서열 없음) | 319 |
| hu1CD2-1 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**EYYMY**WVRQ APGQGLELMG**RIDPEDGSIDYVEKFKK**KVTLTADTSSSTAY MELSSLTSDDTAVYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS (USP 6,849,258 의 서열번호 101) | 320 |
| | VL | DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WL LQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISG VEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIK (USP 6,849,258 의 서열번호 96) | 321 |
| hu2CD2-1 | VH | EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKASGYIFT**EYYMY**WVKQR PKQGLELVG**RIDPEDGSIDYVEKFKK**KATLTADTSSNTAYM QLSSLTSEDTATYFCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS (MEDI-507 의 Vh; USP 6,849,258 의 서열번호 105) | 318 |
| | VL | DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WL LQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISG VEAEDVGVYYCMQFTHYPYTFGQGTKLEIK (서열번호 96 of USP 6,849,258)(hu1CD2-1 과 동일함) | 321 |

[0635]

[0636] 일부 실시형태에서, CD2 ABM은 CD2-1의 CDR 서열(서열번호 312 내지 317)을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD2 ABM은 CD2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열(각각 서열번호 318 및 319)을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD2 ABM은 hu1CD2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열(각각 서열번호 320 및 321)을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD2 ABM은 hu2CD2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열(각각 서열번호 318 및 321)을 포함한다.

[0637] 다른 실시형태에서, CD2 ABM은 2012년 5월 16일자로 중국 배양물 수집 위원회 일반 미생물 센터(Chinese Culture Collection Committee General Microbiology Center)에 수탁 번호 CGMCC 6132로 기탁되고, 중국 특허 제102827281A호에 기재되어 있는 하이브리도마에 의해 생성된 항체 9D1의 CDR 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, CD2 ABM은 1999년 6월 22일자로 미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection)에 수탁 번호 PTA-802로 기탁되고, 미국 특허 제2003/0139579 A1호에 기재되어 있는 하이브리도마에 의해 생성된 항체 LO-CD2b의 CDR 서열을 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, CD2 ABM은 1993년 4월 9일자로 ATCC에 의해 수탁 번호 69277로 기탁되고 미국 특허 제5,795,572호에 기재된 재조합 이콜라이(*E. coli*)에서 클로닝된 작제물의 발현에 의해 생성된 CD2 SFv-Ig의 CDR 서열을 포함할 수 있다.

[0638] 다른 실시형태에서, CD2 ABM은 항체 9D1의 VH 및 VL 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, CD2 ABM은 항체 LO-CD2b의 VH 및 VL 서열을 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, CD2 ABM은 ATCC 수탁 번호 69277을 갖는 재조합 이콜라이에서 클로닝된 작제물의 발현에 의해 생성된 CD2 SFv-Ig의 VH 및 VL 서열을 포함할 수 있다.

[0639] **7.8.2. CD58-기반 CD2 ABM**

[0640] 특정 양태에서, 본 발명은 리간드인 CD2 ABM을 포함하는 유형 1 TBM을 제공한다. CD2 ABM은 인간 CD2에 특이적으로 결합하며, 이의 천연 리간드는 LFA-3으로도 알려진 CD58이다. CD58/LFA-3 단백질은 다양한 세포 유형의 표면에서 발현되는 당단백질이고(Dustin *et al.*, 1991, Annu. Rev. Immunol. 9:27), 항원-의존성 및 항원-비의존성 방식 둘 다로 APC와 T-세포 상호작용을 매개하는 역할을 한다(Wallner *et al.*, 1987, J. Exp. Med. 166:923). 따라서, 특정 양태에서, CD2 ABM은 CD58 모이어티이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, CD58 모이어티는 CD58의 CD2 결합 부분과 적어도 70%의 서열 동일성, 예를 들어, CD58의 CD2 결합 부분과 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 인간 CD58의 서열은 Uniprot 식별자 P19256(www.uniprot.org/uniprot/P19256)를 가진다. 전장 CD58의 아미노산 잔기 30 내지 123을 함유하는 CD58 단편(즉, 이하의 표 15에서 CD58-6로서 표기되는 서열)은 CD2에 대한 결합에 충분하다는 것이 확립되었다. Wang *et al.*, 1999, Cell 97:791-803. 따라서, 특정 양태에서, CD58 모이어티는 CD58의 아미노산 30 내지 123과 적어도 70%의 서열 동일성, 예를 들어, CD58-6으로 지정된 아미노산과 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%,81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0641] CD58과 CD2 사이의 상호작용은 x-선 결정학 및 분자 모델링을 통해 맵핑되었다. 잔기 E25, K29, K30, K32, D33, K34, E37, D84 및 K87(성숙 폴리펩티드에 관한 넘버링에 의함)의 치환은 CD2에 대한 결합을 감소시킨다. Ikemizu *et al.*, 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:4289-94. 따라서, 일부 실시형태에서, CD58 모이어티는 E25, K29, K30, K32, D33, K34, E37, D84 및 K87에서 야생형 잔기를 보유한다.

[0642] 대조적으로, 다음의 치환(전장 폴리펩티드에 관한 넘버링)은 CD2에 대한 결합에 영향을 미치지 않는다: F29S; V37K; V49Q; V86K; T113S; 및 L121G. 따라서, CD58 모이어티는 앞서 언급한 치환 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6가지 모두를 포함할 수 있다.

[0643] 일부 실시형태에서, CD58 모이어티는 재조합 발현 시 디설파이드 브리지를 생성하는 한 쌍의 시스테인 치환을 포함하도록 조작된다. 발현 시 디설파이드 브리지를 형성하도록 시스테인으로 치환될 수 있는 예시적인 아미노산 쌍(번호는 전장 폴리펩티드를 참조함)은 (a) V45C 치환 및 M105C 치환; (b) V54C 치환 및 G88C 치환; (c) V45C 치환 및 M114C 치환; 및 (d) W56C 치환 및 L90C 치환이다.

[0644] 예시적인 CD58 모이어티는 이하의 표 15에 제공된다.

[0645] [표 15]

| 표 15<br>CD58 서열 | | | |
|---|---|---|---|
| 명칭 | 설명 | 서열 | 서열번호 |
| CD58-1 | 신호 서열 및 전체 세포내 도메인을 포함하는 전장 CD58(P19256) | MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSQQIYGVVY<br>GNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFS<br>SFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTM<br>KFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRG<br>LIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSN<br>PLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRYALIPIPLAVITTCIVLY<br>MNGILKCDRKPDRTNSN | 322 |
| CD58-2 | 신호 서열 포함, 세포내 도메인 불포함 전장 CD58(P19256-2) | MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSQQIYGVVY<br>GNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFS<br>SFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTM<br>KFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRG<br>LIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSN<br>PLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRYALIPIPLAVITTCIVLY<br>MNVL | 323 |
| CD58-3 | 신호 서열 및 변이체 세포내 도메인을 포함하는 전장 CD58(P19256-3) | MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSQQIYGVVY<br>GNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFS<br>SFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTM<br>KFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRG<br>LIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSN<br>PLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRYALIPIPLAVITTCIVLY<br>MNGILKCDRKPDRTK | 324 |
| CD58-4 | CD58 의 아미노산 29 내지 215(WT)에 대응하는 CD58 의 세포외 도메인 | FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE<br>LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE<br>MESPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCM<br>IPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDL<br>PQKIQCTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHR | 325 |
| CD58-5 | CD58 의 아미노산 29 내지 215(허용된 치환이 있음)에 대응하는 CD58 의 세포외 도메인 | BSQQIYGVJYGNVTFHVPSNOPLKEVLWKKQKDK<br>VAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTUSGSLTIYNLTS<br>SDEDEYEMESPNITDXMKFFLYVZESLPSPTLTCA<br>LTNGSIEVQCMIPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQC<br>KRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPLFNTTSSIILT<br>TCIPSSGHSRHR<br><br>B = F 또는 S<br><br>J= V 또는 K | 326 |

[0646]

| 표 15<br>CD58 서열 | | | |
|---|---|---|---|
| 명칭 | 설명 | 서열 | 서열번호 |
| | | O = V 또는 Q<br><br>U = V 또는 K<br><br>X= T 또는 S<br><br>Z= L 또는 G | |
| CD58-6 | 아미노산 30 내지 123(WT)<br><br>Ig-V 유사 도메인 | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLES | 327 |
| CD58-7 | 아미노산 30 내지 123(허용된 치환이 있음)<br><br>Ig-V 유사 도메인 | SQQIYGVJYGNVTFHVPSNOPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLES<br><br>J= V 또는 K<br><br>O = V 또는 Q | 328 |
| CD58-8 | 아미노산 30 내지 123(V45C_M105C)<br><br>Ig-V 유사 도메인 | SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYECESPNITDTMKFFLYVLES | 329 |
| CD58-9 | 아미노산 30-123 (V54C_G88C)<br><br>Ig-V 유사 도메인 | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSCSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLES | 330 |
| CD58-10 | 아미노산 30-123 (V45C_M114C)<br><br>Ig-V 유사 도메인 | SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTCKFFLYVLES | 331 |
| CD58-11 | 아미노산 30-123 (W56C_L90C)<br><br>Ig-V 유사 도메인 | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLCKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSCTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLES | 332 |

[0647]

[0648] **7.8.3. CD48 기반 CD2 ABM**

[0649] 특정 양태에서, 본 발명은 CD48 모이어티인 CD2 ABM을 포함하는 MBM을 제공한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, CD48 모이어티는 CD48의 CD2 결합 부분과 적어도 70%의 서열 동일성, 예를 들어, CD48의 CD2 결합 부분과 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%,81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 인간 CD48의 서열은 신호 펩티드(아미노산 1 내지 26) 및 GPI 앵커(아미노산 221 내지 243)를 포함하는 Uniprot 식별자 P09326(www.uniprot.org/uniprot/P09326)을 가진다. 특정 양태에서, CD48 모이어티는 Uniprot 식별자 P09326의 아미노산 27 내지 220으로 구성된 아미노산 서열과 적어도 70%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%,81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성)을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 인간 CD48은 Ig 유사 C2-유형 I 도메인(Uniprot 식별자 P09326의 아미노산 29 내지 127) 및 Ig-유사 C2 유형 2 도메인(Uniprot 식별자 P09326의 아미노산 132 내지 212)을 가진다. 따라서, 일부 실시형태에서, CD48 모이어티는 Uniprot 식별자 P09326의 아미노산 29 내지 212로 구성된 아미노산 서열, C2-유형 I 도메인(Uniprot 식별자 P09326의 아미노산 29 내지 127), 및/또는 Ig 유사 C2 유형 2 도메인(Uniprot 식별자 P09326의 아미노산 132 내지 212)과 적어도 70%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%,81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성)을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. CD48 모이어티는 일부 실시형태에서 Uniprot 식별자 P09326의 서열에 비해 하나 이상의 천연 변이체를 포함할 수 있다. 예를 들어, CD48 모이어티는 E102Q 치환을 포함할 수 있다. 다른 예로서, CD48 모이어티는 CD-48 아이소폼 또는 이의 CD2 결합 부분, 예를 들어, Uniprot 식별자 P09326-2을 갖는 아이소폼 또는 이의 CD2 결합 부분에 대응하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0650] **7.9. 종양 연관 항원 ABM**

[0651] 유형 2 TBM은 종양 관련 항원(TAA)에 특이적으로 결합하는 ABM을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, TAA는 인간 TAA이다. 항원은 정상 세포 상에 존재할 수도 있고 존재하지 않을 수도 있다. 특정 실시형태에서, TAA는 정상 세포에 비해 종양 세포 상에서 우선적으로 발현되거나 상향조절된다. 다른 실시형태에서, TAA는 계통 마커이다.

[0652] 특정 실시형태에서, TAA는 정상 세포에 비해 암성 B 세포 상에서 발현되거나 상향조절된다. 다른 실시형태에서, TAA는 B 세포 계통 마커이다.

[0653] 임의의 유형의 B 세포 악성종양은 본 발명의 MBM에 의해 표적화될 수 있다는 것이 예상된다. 표적화될 수 있는 예시적인 유형의 B 세포 악성종양은 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종(NHL) 및 다발성 골수종을 포함한다. NHL의 예는 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL), 소포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 외투 세포 림프종(MCL), 변연부 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬마크로글로불린혈증), 모발 세포 백혈병, 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, 원발성 가슴세로칸 대형 B 세포 림프종, 종격동 회색 부위 림프종(MGZL), 비장 변연부 B 세포 림프종, MALT의 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종, 및 원발성 삼출성 림프종을 포함한다.

[0654] MBM(예를 들어, TBM)에 의해서 표적화될 수 있는 CD19 이외의 TAA의 예는 BCMA, CD20, CD22, CD123, CD33, CLL1, CD138(Syndecan-1, SDC1이라고도 알려짐), CS1, CD38, CD133, FLT3, CD52, TNFRSF13C(TNF 수용체 수퍼패밀리 막 13C, 당업계에서 BAFFR: B-세포-활성화 인자 수용체라고도 지칭), TNFRSF13B (TNF 수용체 수퍼패밀리 막 13B, 당업계에서 TACI: 막관통 활성화제 및 CAML 상호작용제라고도 지칭됨), CXCR4(C-X-C 모티프 케모카인 수용체 4), PD-L1(예정사 리간드 1), LY9(림프구 항원 9, 당업계에서 CD229라고도 알려짐), CD200, FCGR2B(IgG 수용체 IIb의 Fc 단편, 당업계에서 CD32b라고도 알려짐), CD21, CD23, CD24, CD40L, CD72, CD79a, 및 CD79b를 포함한다. 일부 실시형태에서, TAA는 BCMA이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD20이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD22이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD123이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD33이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CLL1이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD138이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CS1이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD38이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD133이다. 일부 실시형태에서, TAA는 FLT3이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD52이다. 일부 실시형태에서, TAA는 TNFRSF13C이다. 일부 실시형태에서, TAA는 TNFRSF13B이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CXCR4이다. 일부 실시형태에서, TAA는 PD-L1이다. 일부 실시형태에서, TAA는 LY9이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD200이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD21이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD23이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD24이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD40L이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD72이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD79a이다. 일부 실시형태에서, TAA는 CD79b이다.

[0655] TAA에 결합하는 ABM은, 예를 들어, 항-TAA 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 항-TAA 항체 또는 항원 결합 단편은, 예를 들어, 표 16에 제시된 항체의 CDR 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-TAA 항체 또는 이의 항원 결합 도메인은 표 16에 제시된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 가진다.

[0656] [표 16]

**표 16**
**예시적인 항-종양 관련 항원 항체**

| 표적 | 항체 명칭 및/또는 참고문헌(들) 및/또는 공급원의 예 |
|---|---|
| CD123 | 미국 특허 제 8,852,551 호, EP2426148, WO 2014/138819, WO 2016/028896, 또는 WO 2014/130635 에 기재된 임의의 CD123 항체 |
| BCMA | WO2012163805, WO200112812 또는 WO2003062401 에 기재된 임의의 BCMA 항체. |
| CD20 | 리툭시맙, 오파투무맙, 오클레리주맙, 벨투주맙 또는 GA101 |
| CD22 | 문헌[Haso *et al.*, 2013, Blood, 121(7): 1165-1174], 문헌[Wayne *et al.*, 2010, Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903], 문헌[Kato *et al.*, 2013, Leuk Res 37(1):83-88], 또는 문헌[Creative BioMart (creativebiomart.net): MOM-18047-S(P)]에 기재된 임의의 CD22 항체. |
| CD33 | 문헌[Bross *et al.*, 2001, Clin Cancer Res 7(6):1490-1496 (겜투주맙 오조가미신, hP67.6)], 문헌[Caron *et al.*, 1992, Cancer Res 52(24):6761-6767 (린투주맙, HuM195)], 문헌[Lapusan *et al.*, 2012, Invest New Drugs 30(3):1121-1131 (AVE9633)], 문헌[Aigner *et al.*, 2013, Leukemia 27(5): 1107-1115 (AMG330, CD33 BiTE)], 문헌[Dutour *et al.*, 2012, Adv Hematol |

[0657]

**표 16**
**예시적인 항-종양 관련 항원 항체**

| 표적 | 항체 명칭 및/또는 참고문헌(들) 및/또는 공급원의 예 |
|---|---|
| | 2012:683065], 또는 문헌[Pizzitola *et al.*, 2014, Leukemia doi:10.1038/Lue.2014.62]에 기재된 임의의 CD33 항체. |
| CD38 | 다라투무맙(예를 들어, 문헌[Groen *et al.*, 2010, Blood 116(21):1261-1262] 참고); MOR202(예를 들어, 미국 특허 제 8,263,746 호 참조); 또는 미국 특허 제 8,362,211 호에 기재된 임의의 CD38 항체. |
| CLL-1 | PE-CLL1-hu Cat # 353604(BioLegend); PE-CLL1(CLEC12A) Cat #562566(BD); WO 2014/051433A1, US 2016/0368994A1, US 2013/0295118A1, 미국 특허 제 8,536,310 B2 호, 문헌[Lu *et al.*, 2014, Angewandte Chemie International Edition 53(37):9841-9845, 또는 Leong *et al.*, 2017, Blood 129(5):609-618]에 기재된 임의의 CLL-1 항체 |
| CS1 | 엘로투주맙(BMS), 예를 들어, 문헌[Tai *et al.*, 2008, Blood 112(4):1329-37]; 문헌[Tai *et al.*, 2007, Blood. 110(5):1656-63] 참조. |
| FLT3 | WO 2011/076922, 미국 특허 제 5777084 호, EP0754230 또는 US2009/0297529 에 기재된 임의의 FLT3 항체. |
| CD133 | 미국 특허 제 9,624,303 호, WO 2016/154623, 또는 WO 2011/089211 에 기재된 임의의 CD133 항체; 5E3(ThermoFisher); MAB11331(R&D Systems); MAB4310(Millipore Sigma) |
| CD138 | WO/2009/080829, WO/2017/014679 또는 미국 특허 제 9,289,509 호에 기재된 임의의 CD138 항체; nBT062(Biotest AG); MI15, B-A38,SP152, DL-101(ThermoFisher) |
| CD52 | 알렘투주맙(Genzyme); ANT1034(예를 들어, 문헌[Holgate *et al.*, 2015, PLOS ONE 10(9): e0138123] 참조; WO/2010/132659 에 기재된 임의의 CD52 항체; 미국 특허 제 9708407 호에 기재된 임의의 CD52 항체; WO/2010/132659 에 기재된 임의의 CD52 항체 |
| TNFRSF13C | WO 2010/007082, 미국 특허 제 9,382,326 호에 기재된 임의의 TNFRSF13C 항체 |
| TNFRSF13B | WO 2004/011611 에 기재된 임의의 TNFRSF13B 항체; LS-C89973(Lifespan Biosciences, Inc.) M02952-1(Boster Biological Technology); MAB1041, MAB1741, 및 MAB174(R&D Systems) |
| CXCR4 | 미국 특허 제 7,138,496 호, 제 8,329,178 호, 제 8,450,464 호, 제 9,249,223 호 또는 제 9,260,527 호에 기재된 임의의 CXCR4 항체 |
| PD-L1 | US 2015/0203580, US 2017/0058033, US 2017/0204184, 미국 특허 제 8,741,295 호, 미국 특허 제 9,789,183 호 또는 미국 특허 제 9,637,546 호에 기재된 임의의 PD-L1 항체 |
| LY9 | HLy9.25(예를 들어, Lifespan Biosciences, Inc. cat. no. LS-C112605); MAB1898(R&D Systems) |
| CD200 | 미국 특허 제 7,887,798 호에 기재된 임의의 CD200 항체; ab23552(Abcam); Ox104(ThermoFisher) |
| FCGR2B | 미국 특허 제 8,802,089 호 또는 WO 2017/103895 에 기재된 임의의 FCGR2B 항체; ab45143(Abcam); AT130-2(ThermoFisher); 2E10(Millipore Sigma) |
| CD21 | ab75985(Abcam); ab9492(Abcam); 2G9(ThermoFisher); HB5(ThermoFisher); MAB4909(R&D Systems) |
| CD23 | 미국 특허 제7,008,623호 또는 미국 특허 제 6,011,138 호에 기재된 임의의 CD23 항체; 루미럭시맙(Biogen); ab16702(ABcam); SP23(ThermoFisher) |
| CD24 | 미국 특허 제 8,614,301 호에 기재된 임의의 CD24 항체; SN3(ThermoFisher); SN3b(ThermoFisher); 2Q1282(Santa Cruz Biotechnology); 3H1143(Santa Cruz Biotechnology); ALB9(Santa Cruz Biotechnology); MAB5248(R&D Systems) |

[0658]

**표 16**
**예시적인 항-종양 관련 항원 항체**

| 표적 | 항체 명칭 및/또는 참고문헌(들) 및/또는 공급원의 예 |
|---|---|
| CD40L | 미국 특허 제 9,228,018 호 또는 미국 특허 제 2003/0099642 호에 기재된 임의의 CD40L 항체; 24-31(Biolegend); ab52750(Abcam); ab47204(Abcam); CDP7657(UCB Pharma); 5c8(Biogen) |
| CD72 | 3F3(Biolegend); Bu40(ThermoFisher); H-7(Santa Cruz Biotechnology); H-96(Santa Cruz Biotechnology); G-5(Santa Cruz Biotechnology); ab92509(Abcam) |
| CD79a | ab62650(Abcam); ab79414(Abcam); MAB69201(R&D Systems); HM57(Bio-Rad) |
| CD79b | WO 2014/011521 에 기재된 임의의 CD79b 항체; ab130422(Abcam); ab134147(Abcam); 폴라투주맙(Genentech) |

[0659]

[0660] 특정 실시형태에서, TAA는 BCMA 및 CD20으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, TAA는 BCMA이다. "BCMA"는 B 세포 성숙 항원을 지칭한다. (TNFRSF17, BCM 또는 CD269로도 알려져 있는) BCMA는 종양 괴사 수용체(TNFR) 패밀리의 구성원이고, 말기 분화 B 세포, 예를 들어, 기억 B 세포 및 형질 세포 상에서 우세하게 발현된다. 이의 리간드는 B 세포 활성화 인자(B-cell activating factor: BAFF) 및 증식 유도 리간드(proliferation-inducing ligand: APRIL)를 포함한다. 단백질 BCMA는 유전자 TNFRSF17에 의해 암호화된다. 예시적인 BCMA 서열은 수탁 번호 Q02223 하에 Uniprot 데이터베이스에서 이용 가능하다.

[0661] 특정 양태에서, 유형 2 TBM은, BCMA에 특이적으로 결합하는 ABM3, 예를 들어, 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 도메인을 포함한다. 항-BCMA 항체 또는 이의 항원 결합 도메인은, 예를 들어, 표 17A 내지 표 17G에 제시된 CDR, VH, VL, 또는 scFV 서열을 포함할 수 있다.

[0662] [표 17A]

[0663]

표 17A
BCMA 결합제 – 가변 도메인 및 scFv 서열

| 항체 | 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| **BCMA-1** | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS | 333 |
| | VL | DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTPYTFGQGTKVEIK | 334 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASG GGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK | 335 |
| **BCMA-2** | VH | QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPG KGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSS | 336 |
| | VL | DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQA PRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYC QQYHSSPSWTFGQGTKLEIK | 337 |

[0664]

표 17A
BCMA 결합제 – 가변 도메인 및 scFv 서열

| 항체 | 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | scFv | QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPG KGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSG GRASGGGGSDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLA WYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK | 338 |
| **BCMA-3** | VH | QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPG KGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSS | 339 |
| | VL | DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPYTFGQGTKVEIK | 340 |
| | scFv | QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPG KGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASG GGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKVEIK | 341 |
| **BCMA-4** | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS | 342 |
| | VL | DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYLQKA GQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG AYYCMQNIQFPSFGGGTKLEIK | 343 |
| | scFv | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASG GGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYW YLQKAGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGAYYCMQNIQFPSFGGGTKLEIK | 344 |
| **BCMA-5** | VH | QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQ GLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSL RSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSS | 345 |
| | VL | DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYLQK PGQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDV GVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK | 346 |
| | scFv | QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQAPGQ GLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMEVSSL RSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVSSASGGGGS GGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNG YNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTL HITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK | 347 |
| **BCMA-6** | VH | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPG KGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSS | 348 |
| | VL | DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQ SYKRASFGQGTKVEIK | 349 |
| | scFv | QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQAPG KGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVTVSSASGGG GSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINS LQSEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIK | 350 |

[0665]

표 17A
BCMA 결합제 – 가변 도메인 및 scFv 서열

| 항체 | 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| **BCMA-7** | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQ GLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSL RSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSS | 351 |
| | VL | EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVEAEDV GIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIK | 352 |
| | scFv | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQAPGQ GLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSL RSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSASGGGGSGG RASGGGGSEIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYN YVDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQI SRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIK | 353 |
| **BCMA-8** | VH | EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS | 354 |
| | VL | EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QYGSSLTFGGGTKVEIK | 355 |
| | scFv | EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASG GGGSEIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKP GQAPRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK | 356 |
| **BCMA-9** | VH | EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS | 357 |
| | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQA PRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFAVYYC QQYGSSSWTFGQGTKVEIK | 358 |
| | scFv | EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASG GGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQK PGQAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA VYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK | 359 |
| **BCMA-10** | VH | EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS | 360 |
| | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSPPWTFGQGTKVEIK | 361 |
| | scFv | EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASG GGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYGSSPPWTFGQGTKVEIK | 362 |
| **BCMA-11** | VH | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGK GLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSS | 363 |
| | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSYTLAFGQGTKVDIK | 364 |

[0666]

표 17A
BCMA 결합제 – 가변 도메인 및 scFv 서열

| 항체 | 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | scFv | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGK GLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRAS GGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQSYTLAFGQGTKVDIK | 365 |
| **BCMA-12** | VH | QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGK GLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSS | 366 |
| | VL | DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQRP GQSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIK | 367 |
| | scFv | QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGK GLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGGGGSGGRASG GGGSDIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWF HQRPGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIK | 368 |
| **BCMA-13** | VH | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS | 369 |
| | VL | DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGKAPK LLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTYYCQQ YESLPLTFGGGTKVEIK | 370 |
| | scFv | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASG GGGSDIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTP GKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGTY YCQQYESLPLTFGGGTKVEIK | 371 |
| **BCMA-14** | VH | EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS | 357 |
| | VL | ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQG PRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCQ QYNDWLPVTFGQGTKVEIK | 372 |
| | scFv | EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASG GGGSETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQK PGQGPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA VYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIK | 373 |
| **BCMA-15** | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS | 333 |
| | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQA PRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYAGSPPFTFGQGTKVEIK | 374 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRAPG KGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLR PEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGGSGGRASG GGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQK PGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK | 375 |

[0667]

표 17A
BCMA 결합제 – 가변 도메인 및 scFv 서열

| 항체 | 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| **BCMA-16** | VH | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPG KGLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTA ADTAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSS | 376 |
| | VL | ETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPGEAP LFIIQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYYFCLQH DNFPLTFGQGTKLEIK | 377 |
| | scFv | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQPPG KGLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLSSVTA ADTAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQ KPGEAPLFIIQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAY YFCLQHDNFPLTFGQGTKLEIK | 378 |
| | | | |
| **BCMA-17** | VH | QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPG KALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMD PADTATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSS | 379 |
| | VL | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGSAP RSLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QHYYRFPYSFGQGTKLEIK | 380 |
| | scFv | VNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPPGK ALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRMTNMDP ADTATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQ LKPGSAPRSLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQHYYRFPYSFGQGTKLEIK | 381 |
| **BCMA-18** | VH | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSS | 382 |
| | VL | EIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK | 383 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK | 384 |
| **BCMA-19** | VH | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGK GLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSS | 385 |
| | VL | SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPL LVIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFYCQ VWDSDSEHVVFGGGTKLTVL | 386 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGK GLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSSYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQ APLLVIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEADFY CQVWDSDSEHVVFGGGTKLTVL | 387 |
| **BCMA-20** | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQ GLEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSL RSEDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSS | 388 |
| | VL | SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQSP VVLISRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEADYYCQ AWDDTTVVFGGGTKLTVL | 389 |

[0668]

표 17A
BCMA 결합제 – 가변 도메인 및 scFv 서열

| 항체 | 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | scFv | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRAPGQ GLEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVYMELSSL RSEDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSSYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWY QQKAGQSPVVLISRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQA MDEADYYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVL | 390 |
| **BCMA-21** | VH | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHP GKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSS | 391 |
| | VL | DIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPGKAP NLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVATYYCQ KYNSAPFTFGPGTKVDIK | 392 |
| | scFv | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHP GKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSDIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWY QQKPGKAPNLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPE DVATYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDIK | 393 |
| **BCMA-22** | VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSS | 394 |
| | VL | SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAP VLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYC SSRDSSGDHLRVFGTGTKVTVL | 395 |
| | scFv | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS KSVHWYQQKPGQAPVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASL TITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKVTVL | 396 |
| **BCMA-23** | VH | EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPS RGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVT PEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSS | 397 |
| | VL | SSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQAPV LVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNS RDSSGHHLLFGTGTKVTVL | 398 |
| | ScFv | EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPS RGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQLKSVT PEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSSGGDGSGG GGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWY QQKPGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAE DEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVL | 399 |
| **BCMA-24** | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSS | 400 |
| | VL | EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPGQ PPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIK | 401 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQ QKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIK | 402 |

[0669]

표 17A
BCMA 결합제 – 가변 도메인 및 scFv 서열

| 항체 | 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | VH | EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGK GLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLR DEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSS | 403 |
| **BCMA-25** | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQAP RLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIYYCQQ FGTSSGLTFGGGTKLEIK | 404 |
| | scFv | EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAPGK GLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQMSSLR DEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKP GQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIY YCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK | 405 |
| **BCMA-26** | VH | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS | 406 |
| | VL | EIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPGQ APRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYC QQYHSSPSWTFGQGTRLEIK | 407 |
| | scFv | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSS FLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIK | 408 |
| **BCMA-27** | VH | EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLK AEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSS | 409 |
| | VL | EIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQA PRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYC QQYHSSPSWTFGQGTKVEIK | 410 |
| | scFv | EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLK AEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSEIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFL AWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRR LEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIK | 411 |
| **BCMA-28** | VH | EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPG KGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSS | 412 |
| | VL | DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QSYSTPYSFGQGTRLEIK | 413 |
| | scFv | EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPG KGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK | 414 |
| **BCMA-29** | VH | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPG KGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSL RTEDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSS | 415 |
| | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQA PRLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYC QHYESSPSWTFGQGTKVEIK | 416 |

[0670]

표 17A
BCMA 결합제 – 가변 도메인 및 scFv 서열

| 항체 | 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPG KGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSL RTEDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLA WYQQRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRV EPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIK | 417 |
| **BCMA-30** | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSS | 418 |
| | VL | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSPPRFTFGPGTKVDIK | 419 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYGSPPRFTFGPGTKVDIK | 420 |
| **BCMA-31** | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSS | 421 |
| | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QHYGSSPSWTFGQGTRLEIK | 422 |
| | scFv | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQR PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQHYGSSPSWTFGQGTRLEIK | 423 |
| **BCMA-32** | VH | EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSL RVEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSS | 424 |
| | VL | EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKPGQ APSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYY CQHYDSSPSWTFGQGTKVEIK | 425 |
| | scFv | EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQMNSL RVEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVAS NYLAWYQHKPGQAPSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLA ISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKVEIK | 426 |
| **BCMA-33** | VH | EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSS | 427 |
| | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPGQA PGLLIYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDFAVYYC QYYGTSPMYTFGQGTKVEIK | 428 |
| | scFv | EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQ KPGQAPGLLIYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPED FAVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKVEIK | 429 |

[0671]

표 17A
BCMA 결합제 – 가변 도메인 및 scFv 서열

| 항체 | 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| **BCMA-34** | VH | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSS | 430 |
| | VL | DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCMQALQTPLTFGGGTKVDIK | 431 |
| | scFv | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVDIK | 432 |
| **BCMA-35** | VH | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSS | 433 |
| | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ HYGNSPPKFTFGPGTKLEIK | 434 |
| | scFv | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGTTVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVS SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGPGTKLEIK | 435 |
| **BCMA-36** | VH | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSS | 436 |
| | VL | EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPGQA PRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QHYGGSPRLTFGGGTKVDIK | 437 |
| | scFv | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLA WYQQKPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRL EPEDFAVYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVDIK | 438 |
| **BCMA-37** | VH | QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGK GFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLK TEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSA | 439 |
| | VL | DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKPGQ SPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDLAVYY CQQHYSTPWTFGGGTKLDIK | 440 |
| | scFv | QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQAPGK GFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAYLQINNLK TEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVSAGGGGSGG GGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVS WYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSV QAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK | 441 |
| **BCMA-38** | VH | QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGL KWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYE DTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS | 442 |

표 17A
BCMA 결합제 – 가변 도메인 및 scFv 서열

| 항체 | 도메인 | 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | VL | DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQKPG QPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEEDDVAIYS CLQSRIFPRTFGGGTKLEIK | 443 |
| | scFv | QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPGKGL KWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNLKYE DTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPG KGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNL KYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS | 444 |
| **BCMA-39** | VH | QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGK GLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKD EDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS | 445 |
| | VL | DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPG QPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVY YCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK | 446 |
| | scFv | QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAPGK GLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVINNLKD EDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGGGSGGGGSGGG GSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQK PGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVA VYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK | 447 |
| **BCMA-40** | VH | QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKG LKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNE DTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSS | 448 |
| | VL | DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKPG QPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAVY YCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK | 446 |
| | scFv | QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAPGKG LKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLVINNLKNE DTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQKP GQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAV YYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK | 449 |

[0672]

[0673] [표 17B]

표 17B
BCMA 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 경쇄 CDR 서열

| 항체 | CDR-L1 | 서열 번호 | CDR-L2 | 서열 번호 | CDR-L3 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BCMA-1 | RASQSISSYLN | 450 | AASSLQS | 482 | QQSYSTPYT | 511 |
| BCMA-2 | RASQSISSSFLA | 451 | GASRRAT | 483 | QQYHSSPSWT | 512 |

[0674]

[0675]

표 17B
BCMA 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 경쇄 CDR 서열

| 항체 | CDR-L1 | 서열 번호 | CDR-L2 | 서열 번호 | CDR-L3 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BCMA-3 | RSSQSLLHSNGYNYLD | 452 | LGSNRAS | 484 | MQALQTPYT | 513 |
| BCMA-4 | KSSQSLLRNDGKTPLY | 453 | EVSNRFS | 485 | MQNIQFPS | 514 |
| BCMA-5 | RSSQSLLHSNGYNYLN | 454 | LGSKRAS | 486 | MQALQTPYT | 513 |
| BCMA-6 | RASQSISSYLN | 450 | GASTLAS | 487 | QQSYKRAS | 515 |
| BCMA-7 | RSSQSLLYSNGYNYVD | 455 | LGSNRAS | 484 | MQGRQFPYS | 516 |
| BCMA-8 | RASQSVSSNLA | 456 | GASTRAS | 488 | QQYGSSLT | 517 |
| BCMA-9 | RASQSVSSKLA | 457 | GASIRAT | 489 | QQYGSSSWT | 518 |
| BCMA-10 | RASQSVGSTNLA | 458 | DASNRAT | 221 | QQYGSSPPWT | 519 |
| BCMA-11 | RASQSISSYLN | 450 | AASSLQS | 482 | QQSYTLA | 520 |
| BCMA-12 | KSSESLVHNSGKTYLN | 459 | EVSNRDS | 490 | MQGTHWPGT | 521 |
| BCMA-13 | QASEDINKFLN | 460 | DASTLQT | 491 | QQYESLPLT | 522 |
| BCMA-14 | RASQSVGSNLA | 461 | GASTRAT | 492 | QQYNDWLPVT | 523 |
| BCMA-15 | RASQSIGSSSLA | 462 | GASSRAS | 493 | QQYAGSPPFT | 524 |
| BCMA-16 | KASQDIDDAMN | 463 | SATSPVP | 494 | LQHDNFPLT | 525 |
| BCMA-17 | RASQDIYNNLA | 464 | AANKSQS | 495 | QHYYRFPYS | 526 |
| BCMA-18 | RSSQSLLHSNGYNYLD | 452 | LGSNRAS | 484 | MQALQTPYT | 513 |
| BCMA-19 | GGNNIGTKSVH | 465 | DDSVRPS | 496 | QVWDSDSEHVV | 527 |
| BCMA-20 | SGDGLSKKYVS | 466 | RDKERPS | 497 | QAWDDTTVV | 528 |
| BCMA-21 | RASQGIRNWLA | 467 | AASNLQS | 498 | QKYNSAPFT | 529 |
| BCMA-22 | GGNNIGSKSVH | 468 | GKNNRPS | 499 | SSRDSSGDHLRV | 530 |
| BCMA-23 | QGDSLGNYYAT | 469 | GTNNRPS | 500 | NSRDSSGHHLL | 531 |
| BCMA-24 | RASQSVSSAYLA | 470 | GASTRAT | 492 | QHYGSSFNGSSLFT | 532 |
| BCMA-25 | RASQSVSNSLA | 471 | DASSRAT | 501 | QQFGTSSGLT | 533 |
| BCMA-26 | RASQSVSSSFLA | 472 | GASSRAT | 502 | QQYHSSPSWT | 512 |
| BCMA-27 | RASQSVSTTFLA | 473 | GSSNRAT | 503 | QQYHSSPSWT | 512 |
| BCMA-28 | RASQSISSYLN | 450 | AASSLQS | 482 | QQSYSTPYS | 534 |
| BCMA-29 | RATQSIGSSFLA | 474 | GASQRAT | 504 | QHYESSPSWT | 535 |
| BCMA-30 | RASQSVSSSYLA | 475 | GASSRAT | 502 | QQYGSPPRFT | 536 |
| BCMA-31 | RASQSVSSSYLA | 475 | GASSRAT | 502 | QHYGSSPSWT | 537 |
| BCMA-32 | RASQRVASNYLA | 476 | GASSRAT | 502 | QHYDSSPSWT | 538 |
| BCMA-33 | RASQSLSSNFLA | 477 | GASNWAT | 505 | QYYGTSPMYT | 539 |
| BCMA-34 | RSSQSLLHSNGYNYLD | 452 | LGSNRAS | 484 | MQALQTPLT | 540 |
| BCMA-35 | RASQSVSSSYLA | 475 | GTSSRAT | 506 | QHYGNSPPKFT | 541 |
| BCMA-36 | RASQSVASSFLA | 478 | GASGRAT | 507 | QHYGGSPRLT | 542 |

[0676]

표 17B
BCMA 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 경쇄 CDR 서열

| 항체 | CDR-L1 | 서열 번호 | CDR-L2 | 서열 번호 | CDR-L3 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BCMA-37 | RASQDVNTAVS | 479 | SASYRYT | 508 | QQHYSTPWT | 543 |
| BCMA-38 | RASESVSVIGAHLIH | 480 | LASNLET | 509 | LQSRIFPRT | 544 |
| BCMA-39 | RASESVTILGSHLIY | 481 | LASNVQT | 510 | LQSRTIPRT | 545 |
| BCMA-40 | RASESVTILGSHLIY | 481 | LASNVQT | 510 | LQSRTIPRT | 545 |

[0677] [표 17C]

표 17C
BCMA 결합제 - Chothia 넘버링 체계에 따른 경쇄 CDR 서열

| 항체 | CDR-L1 | 서열 번호 | CDR-L2 | 서열 번호 | CDR-L3 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BCMA-1 | SQSISSY | 546 | AAS | 577 | SYSTPY | 590 |
| BCMA-2 | SQSISSSF | 547 | GAS | 578 | YHSSPSW | 591 |
| BCMA-3 | SQSLLHSNGYNY | 548 | LGS | 579 | ALQTPY | 592 |
| BCMA-4 | SQSLLRNDGKTP | 549 | EVS | 580 | NIQFP | 593 |
| BCMA-5 | SQSLLHSNGYNY | 548 | LGS | 579 | ALQTPY | 592 |
| BCMA-6 | SQSISSY | 546 | GAS | 578 | SYKRA | 594 |
| BCMA-7 | SQSLLYSNGYNY | 550 | LGS | 579 | GRQFPY | 595 |
| BCMA-8 | SQSVSSN | 551 | GAS | 578 | YGSSL | 596 |
| BCMA-9 | SQSVSSK | 552 | GAS | 578 | YGSSSW | 597 |
| BCMA-10 | SQSVGSTN | 553 | DAS | 281 | YGSSPPW | 598 |
| BCMA-11 | SQSISSY | 546 | AAS | 577 | SYTL | 599 |
| BCMA-12 | SESLVHNSGKTY | 554 | EVS | 580 | GTHWPG | 600 |
| BCMA-13 | SEDINKF | 555 | DAS | 281 | YESLPL | 601 |
| BCMA-14 | SQSVGSN | 556 | GAS | 578 | YNDWLPV | 602 |
| BCMA-15 | SQSIGSSS | 557 | GAS | 578 | YAGSPPF | 603 |
| BCMA-16 | SQDIDDA | 558 | SAT | 581 | HDNFPL | 604 |
| BCMA-17 | SQDIYNN | 559 | AAN | 582 | YYRFPY | 605 |
| BCMA-18 | SQSLLHSNGYNY | 548 | LGS | 579 | ALQTPY | 592 |
| BCMA-19 | NNIGTKS | 560 | DDS | 583 | WDSDSEHV | 606 |
| BCMA-20 | DGLSKKY | 561 | RDK | 584 | WDDTTV | 607 |

[0678]

표 17C
BCMA 결합제 - Chothia 넘버링 체계에 따른 경쇄 CDR 서열

| 항체 | CDR-L1 | 서열 번호 | CDR-L2 | 서열 번호 | CDR-L3 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BCMA-21 | SQGIRNW | 562 | AAS | 577 | YNSAPF | 608 |
| BCMA-22 | NNIGSKS | 563 | GKN | 585 | RDSSGDHLR | 609 |
| BCMA-23 | DSLGNYY | 564 | GTN | 277 | RDSSGHHL | 610 |
| BCMA-24 | SQSVSSAY | 565 | GAS | 578 | YGSSFNGSSLF | 611 |
| BCMA-25 | SQSVSNS | 566 | DAS | 281 | FGTSSGL | 612 |
| BCMA-26 | SQSVSSSF | 567 | GAS | 578 | YHSSPSW | 591 |
| BCMA-27 | SQSVSTTF | 568 | GSS | 586 | YHSSPSW | 591 |
| BCMA-28 | SQSISSY | 546 | AAS | 577 | SYSTPY | 590 |
| BCMA-29 | TQSIGSSF | 569 | GAS | 578 | YESSPSW | 613 |
| BCMA-30 | SQSVSSSY | 570 | GAS | 578 | YGSPPRF | 614 |
| BCMA-31 | SQSVSSSY | 570 | GAS | 578 | YGSSPSW | 615 |
| BCMA-32 | SQRVASNY | 571 | GAS | 578 | YDSSPSW | 616 |
| BCMA-33 | SQSLSSNF | 572 | GAS | 578 | YGTSPMY | 617 |
| BCMA-34 | SQSLLHSNGYNY | 548 | LGS | 579 | ALQTPL | 618 |
| BCMA-35 | SQSVSSSY | 570 | GTS | 587 | YGNSPPKF | 619 |
| BCMA-36 | SQSVASSF | 573 | GAS | 578 | YGGSPRL | 620 |
| BCMA-37 | SQDVNTA | 574 | SAS | 588 | HYSTPW | 621 |
| BCMA-38 | SESVSVIGAHL | 575 | LAS | 589 | SRIFPR | 622 |
| BCMA-39 | SESVTILGSHL | 576 | LAS | 589 | SRTIPR | 623 |
| BCMA-40 | SESVTILGSHL | 576 | LAS | 589 | SRTIPR | 623 |

[0679]

[0680] [표 17D]

[0681]

| 표 17D<br>BCMA 결합제 - Kabat 및 Chothia 넘버링 체계의 조합에 따른 경쇄 CDR 서열 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 항체 | CDR-L1 | 서열 번호 | CDR-L2 | 서열 번호 | CDR-L3 | 서열 번호 |
| BCMA-1 | RASQSISSYLN | 450 | AASSLQS | 482 | QQSYSTPYT | 511 |
| BCMA-2 | RASQSISSSFLA | 451 | GASRRAT | 483 | QQYHSSPSWT | 512 |

[0682]

| 표 17D<br>BCMA 결합제 - Kabat 및 Chothia 넘버링 체계의 조합에 따른 경쇄 CDR 서열 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 항체 | CDR-L1 | 서열 번호 | CDR-L2 | 서열 번호 | CDR-L3 | 서열 번호 |
| BCMA-3 | RSSQSLLHSNGYNYLD | 452 | LGSNRAS | 484 | MQALQTPYT | 513 |
| BCMA-4 | KSSQSLLRNDGKTPLY | 453 | EVSNRFS | 485 | MQNIQFPS | 514 |
| BCMA-5 | RSSQSLLHSNGYNYLN | 454 | LGSKRAS | 486 | MQALQTPYT | 513 |
| BCMA-6 | RASQSISSYLN | 450 | GASTLAS | 487 | QQSYKRAS | 515 |
| BCMA-7 | RSSQSLLYSNGYNYVD | 455 | LGSNRAS | 484 | MQGRQFPYS | 516 |
| BCMA-8 | RASQSVSSNLA | 456 | GASTRAS | 488 | QQYGSSLT | 517 |
| BCMA-9 | RASQSVSSKLA | 457 | GASIRAT | 489 | QQYGSSSWT | 518 |
| BCMA-10 | RASQSVGSTNLA | 458 | DASNRAT | 221 | QQYGSSPPWT | 519 |
| BCMA-11 | RASQSISSYLN | 450 | AASSLQS | 482 | QQSYTLA | 520 |
| BCMA-12 | KSSESLVHNSGKTYLN | 459 | EVSNRDS | 490 | MQGTHWPGT | 521 |
| BCMA-13 | QASEDINKFLN | 460 | DASTLQT | 491 | QQYESLPLT | 522 |
| BCMA-14 | RASQSVGSNLA | 461 | GASTRAT | 492 | QQYNDWLPVT | 523 |
| BCMA-15 | RASQSIGSSSLA | 462 | GASSRAS | 493 | QQYAGSPPFT | 524 |
| BCMA-16 | KASQDIDDAMN | 463 | SATSPVP | 494 | LQHDNFPLT | 525 |
| BCMA-17 | RASQDIYNNLA | 464 | AANKSQS | 495 | QHYYRFPYS | 526 |
| BCMA-18 | RSSQSLLHSNGYNYLD | 452 | LGSNRAS | 484 | MQALQTPYT | 513 |
| BCMA-19 | GGNNIGTKSVH | 465 | DDSVRPS | 496 | QVWDSDSEHVV | 527 |
| BCMA-20 | SGDGLSKKYVS | 466 | RDKERPS | 497 | QAWDDTTVV | 528 |
| BCMA-21 | RASQGIRNWLA | 467 | AASNLQS | 498 | QKYNSAPFT | 529 |
| BCMA-22 | GGNNIGSKSVH | 468 | GKNNRPS | 499 | SSRDSSGDHLRV | 530 |
| BCMA-23 | QGDSLGNYYAT | 469 | GTNNRPS | 500 | NSRDSSGHHLL | 531 |
| BCMA-24 | RASQSVSSAYLA | 470 | GASTRAT | 492 | QHYGSSFNGSSLFT | 532 |
| BCMA-25 | RASQSVSNSLA | 471 | DASSRAT | 501 | QQFGTSSGLT | 533 |
| BCMA-26 | RASQSVSSSFLA | 472 | GASSRAT | 502 | QQYHSSPSWT | 512 |
| BCMA-27 | RASQSVSTTFLA | 473 | GSSNRAT | 503 | QQYHSSPSWT | 512 |
| BCMA-28 | RASQSISSYLN | 450 | AASSLQS | 482 | QQSYSTPYS | 534 |
| BCMA-29 | RATQSIGSSFLA | 474 | GASQRAT | 504 | QHYESSPSWT | 535 |
| BCMA-30 | RASQSVSSSYLA | 475 | GASSRAT | 502 | QQYGSPPRFT | 536 |

[0683]

| 표 17D<br>BCMA 결합제 - Kabat 및 Chothia 넘버링 체계의 조합에 따른 경쇄 CDR 서열 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 항체 | CDR-L1 | 서열 번호 | CDR-L2 | 서열 번호 | CDR-L3 | 서열 번호 |
| BCMA-31 | RASQSVSSSYLA | 475 | GASSRAT | 502 | QHYGSSPSWT | 537 |
| BCMA-32 | RASQRVASNYLA | 476 | GASSRAT | 502 | QHYDSSPSWT | 538 |
| BCMA-33 | RASQSLSSNFLA | 477 | GASNWAT | 505 | QYYGTSPMYT | 539 |
| BCMA-34 | RSSQSLLHSNGYNYLD | 452 | LGSNRAS | 484 | MQALQTPLT | 540 |
| BCMA-35 | RASQSVSSSYLA | 475 | GTSSRAT | 506 | QHYGNSPPKFT | 541 |
| BCMA-36 | RASQSVASSFLA | 478 | GASGRAT | 507 | QHYGGSPRLT | 542 |
| BCMA-37 | RASQDVNTAVS | 479 | SASYRYT | 508 | QQHYSTPWT | 543 |
| BCMA-38 | RASESVSVIGAHLIH | 480 | LASNLET | 509 | LQSRIFPRT | 544 |
| BCMA-39 | RASESVTILGSHLIY | 481 | LASNVQT | 510 | LQSRTIPRT | 545 |
| BCMA-40 | RASESVTILGSHLIY | 481 | LASNVQT | 510 | LQSRTIPRT | 545 |

[0684] [표 17E]

[0685]

| 표 17E<br>BCMA 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 중쇄 CDR 서열 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 항체 | CDR-H1 | 서열 번호 | CDR-H2 | 서열 번호 | CDR-H3 | 서열 번호 |
| BCMA-1 | NHGMS | 624 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-2 | NYAMS | 1073 | GISRSGENTYYADSVKG | 750 | SPAHYYGGMDV | 722 |
| BCMA-3 | DYAMH | 635 | GISWNSGSIGYADSVKG | 650 | HSFLAY | 723 |
| BCMA-4 | NHGMS | 624 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-5 | NFGIN | 1074 | WINPKNNNTNYAQKFQG | 751 | GPYYYQSYMDV | 724 |
| BCMA-6 | SDAMT | 1075 | VISGSGGTTYYADSVKG | 752 | LDSSGYYYARGPRY | 725 |
| BCMA-7 | NYGIT | 1076 | WISAYNGNTNYAQKFQG | 753 | GPYYYYMDV | 726 |
| BCMA-8 | NHGMS | 624 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-9 | NHGMS | 624 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-10 | NHGMS | 624 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-11 | DYYMS | 628 | YISSSGSTIYYADSVKG | 643 | ESGDGMDV | 727 |

[0686]

| 표 17E<br>BCMA 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 중쇄 CDR 서열 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 항체 | CDR-H1 | 서열 번호 | CDR-H2 | 서열 번호 | CDR-H3 | 서열 번호 |
| BCMA-12 | DYYMS | 628 | YISSSGNTIYYADSVKG | 754 | STMVREDY | 728 |
| BCMA-13 | NHGMS | 624 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-14 | NHGMS | 624 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-15 | NHGMS | 624 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-16 | SSYYYWG | 625 | SIYYSGSAYYNPSLKS | 640 | HWQEWPDAFDI | 657 |
| BCMA-17 | TSGMCVS | 626 | RIDWDEDKFYSTSLKT | 641 | SGAGGTSATAFDI | 658 |
| BCMA-18 | SYSMN | 627 | SISSSSSYIYYADSVKG | 642 | TIAAVYAFDI | 659 |
| BCMA-19 | DYYMS | 628 | YISSSGSTIYYADSVKG | 643 | DLRGAFDI | 660 |
| BCMA-20 | SHYIH | 629 | MINPSGGVTAYSQTLQG | 644 | EGSGSGWYFDF | 661 |
| BCMA-21 | SGGYYWS | 630 | YIYYSGSTYYNPSLKS | 645 | AGIAARLRGAFDI | 662 |
| BCMA-22 | SYAIS | 631 | GIIPIFGTANYAQKFQG | 646 | RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI | 663 |
| BCMA-23 | SNSAAWN | 632 | RTYYRSKWYSFYAISLKS | 647 | SSPEGLFLYWFDP | 664 |
| BCMA-24 | SYAMS | 633 | AISGSGGSTYYADSVKG | 648 | VEGSGSLDY | 665 |
| BCMA-25 | RYPMS | 634 | GISDSGVSTYYADSAKG | 649 | RAGSEASDI | 666 |
| BCMA-26 | SYAMS | 633 | AISGSGGSTYYADSVKG | 648 | ATYKRELRYYYGMDV | 667 |
| BCMA-27 | SYAMS | 633 | AISGSGGSTYYADSVKG | 648 | ATYKRELRYYYGMDV | 667 |
| BCMA-28 | DYAMH | 635 | GISWNSGSIGYADSVKG | 650 | VGKAVPDV | 668 |
| BCMA-29 | DYAMH | 635 | SINWKGNSLAYGDSVKG | 651 | HQGVAYYNYAMDV | 669 |
| BCMA-30 | SYAMS | 633 | AISGSGGSTYYADSVKG | 648 | VVRDGMDV | 670 |
| BCMA-31 | SYAMS | 633 | AISGSGGSTYYADSVKG | 648 | IPQTGTFDY | 671 |
| BCMA-32 | SYAMS | 633 | AISGSGGSTYYADSVKG | 648 | ANYKRELRYYYGMDV | 672 |
| BCMA-33 | SYAMS | 633 | AISGSGGSTYYADSVKG | 648 | ALVGATGAFDI | 673 |
| BCMA-34 | SYAMS | 633 | AISGSGGSTYYADSVKG | 648 | WFGEGFDP | 674 |
| BCMA-35 | SYAMS | 633 | AISGSGGSTYYADSVKG | 648 | VGYDSSGYYRDYYGMDV | 675 |

표 17E
BCMA 결합제 - Kabat 넘버링 체계에 따른 중쇄 CDR 서열

| 항체 | CDR-H1 | 서열 번호 | CDR-H2 | 서열 번호 | CDR-H3 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BCMA-36 | SYAMS | 633 | AISGSGGSTYYADSV KG | 648 | MGWSSGYLGAF DI | 676 |
| BCMA-37 | NFGMN | 636 | WINTYTGESYFADDF KG | 652 | GEIYYGYDGGFA Y | 677 |
| BCMA-38 | DYSIN | 637 | WINTETREPAYAYDF RG | 653 | DYSYAMDY | 678 |
| BCMA-39 | HYSMN | 638 | RINTESGVPIYADDFK G | 654 | DYLYSLDF | 679 |
| BCMA-40 | HYSMN | 638 | RINTETGEPLYADDFK G | 655 | DYLYSCDY | 680 |

[0687]

[0688] [표 17F]

표 17F
BCMA 결합제 - Chothia 넘버링 체계에 따른 중쇄 CDR 서열

| 항체 | CDR-H1 | 서열 번호 | CDR-H2 | 서열 번호 | CDR-H3 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BCMA-1 | GFALSNH | 681 | VYSGS | 701 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-2 | GFTFSNY | 682 | SRSGEN | 702 | SPAHYYGGMDV | 722 |
| BCMA-3 | GFTFDDY | 683 | SWNSGS | 703 | HSFLAY | 723 |
| BCMA-4 | GFALSNH | 681 | VYSGS | 701 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-5 | GYIFDNF | 684 | NPKNNN | 704 | GPYYYQSYMDV | 724 |
| BCMA-6 | GFTFSSD | 685 | SGSGGT | 705 | LDSSGYYYARGPRY | 725 |
| BCMA-7 | GYTFSNY | 686 | SAYNGN | 706 | GPYYYYMDV | 726 |
| BCMA-8 | GFALSNH | 681 | VYSGS | 701 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-9 | GFALSNH | 681 | VYSGS | 701 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-10 | GFALSNH | 681 | VYSGS | 701 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-11 | GFTFSDY | 687 | SSSGST | 707 | ESGDGMDV | 727 |
| BCMA-12 | GFTFSDY | 687 | SSSGNT | 708 | STMVREDY | 728 |
| BCMA-13 | GFALSNH | 681 | VYSGS | 701 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-14 | GFALSNH | 681 | VYSGS | 701 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-15 | GFALSNH | 681 | VYSGS | 701 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-16 | GGSISSS YY | 688 | YYSGS | 709 | HWQEWPDAFDI | 657 |

[0689]

[0690]

표 17F
BCMA 결합제 - Chothia 넘버링 체계에 따른 중쇄 CDR 서열

| 항체 | CDR-H1 | 서열 번호 | CDR-H2 | 서열 번호 | CDR-H3 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BCMA-17 | GFSLRTS GM | 689 | DWDED | 710 | SGAGGTSATAFDI | 658 |
| BCMA-18 | GFTFSSY | 690 | SSSSSY | 711 | TIAAVYAFDI | 659 |
| BCMA-19 | GFTFSDY | 687 | SSSGST | 707 | DLRGAFDI | 660 |
| BCMA-20 | GYTVTSH | 691 | NPSGGV | 712 | EGSGSGWYFDF | 661 |
| BCMA-21 | GGSISSG GY | 692 | YYSGS | 709 | AGIAARLRGAFDI | 662 |
| BCMA-22 | GGTFSSY | 693 | IPIFGT | 713 | RGGYQLLRWDVGLLRS AFDI | 663 |
| BCMA-23 | GDSVSS NSA | 694 | YYRSKWY | 714 | SSPEGLFLYWFDP | 664 |
| BCMA-24 | GFTFSSY | 690 | SGSGGS | 715 | VEGSGSLDY | 665 |
| BCMA-25 | GITFSRY | 695 | SDSGVS | 716 | RAGSEASDI | 666 |
| BCMA-26 | GFTFSSY | 690 | SGSGGS | 715 | ATYKRELRYYYGMDV | 667 |
| BCMA-27 | GFTFSSY | 690 | SGSGGS | 715 | ATYKRELRYYYGMDV | 667 |
| BCMA-28 | GFTFDDY | 683 | SWNSGS | 703 | VGKAVPDV | 668 |
| BCMA-29 | GFTFDDY | 683 | NWKGNS | 717 | HQGVAYYNYAMDV | 669 |
| BCMA-30 | GFTFSSY | 690 | SGSGGS | 715 | VVRDGMDV | 670 |
| BCMA-31 | GFTFSSY | 690 | SGSGGS | 715 | IPQTGTFDY | 671 |
| BCMA-32 | GFTFSSY | 690 | SGSGGS | 715 | ANYKRELRYYYGMDV | 672 |
| BCMA-33 | GFSFSSY | 696 | SGSGGS | 715 | ALVGATGAFDI | 673 |
| BCMA-34 | GFTFSSY | 690 | SGSGGS | 715 | WFGEGFDP | 674 |
| BCMA-35 | GFTFSSY | 690 | SGSGGS | 715 | VGYDSSGYYRDYYGMD V | 675 |
| BCMA-36 | GFTFSSY | 690 | SGSGGS | 715 | MGWSSGYLGAFDI | 676 |
| BCMA-37 | GYTFTNF | 697 | NTYTGE | 718 | GEIYYGYDGGFAY | 677 |
| BCMA-38 | GYTFTDY | 698 | NTETRE | 719 | DYSYAMDY | 678 |
| BCMA-39 | GYTFRHY | 699 | NTESGV | 720 | DYLYSLDF | 679 |
| BCMA-40 | GYTFTHY | 700 | NTETGE | 721 | DYLYSCDY | 680 |

[0691] [표 17G]

표 17G
BCMA 결합제 - Kabat 및 Chothia 넘버링 체계의 조합에 따른 중쇄 CDR 서열

| 항체 | CDR-H1 | 서열 번호 | CDR-H2 | 서열 번호 | CDR-H3 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BCMA-1 | GFALSNHGMS | 729 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-2 | GFTFSNYAMS | 730 | GISRSGENTYYADSVKG | 750 | SPAHYYGGMDV | 722 |
| BCMA-3 | GFTFDDYAMH | 731 | GISWNSGSIGYADSVKG | 650 | HSFLAY | 723 |
| BCMA-4 | GFALSNHGMS | 729 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-5 | GYIFDNFGIN | 732 | WINPKNNNTNYAQKFQG | 751 | GPYYYQSYMDV | 724 |
| BCMA-6 | GFTFSSDAMT | 733 | VISGSGGTTYYADSVKG | 752 | LDSSGYYYARGPRY | 725 |
| BCMA-7 | GYTFSNYGIT | 734 | WISAYNGNTNYAQKFQG | 753 | GPYYYYMDV | 726 |
| BCMA-8 | GFALSNHGMS | 729 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-9 | GFALSNHGMS | 729 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-10 | GFALSNHGMS | 729 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-11 | GFTFSDYYMS | 735 | YISSSGSTIYYADSVKG | 643 | ESGDGMDV | 727 |
| BCMA-12 | GFTFSDYYMS | 735 | YISSSGNTIYYADSVKG | 754 | STMVREDY | 728 |
| BCMA-13 | GFALSNHGMS | 729 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-14 | GFALSNHGMS | 729 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-15 | GFALSNHGMS | 729 | GIVYSGSTYYAASVKG | 639 | HGGESDV | 656 |
| BCMA-16 | GGSISSSYYYWG | 736 | SIYYSGSAYYNPSLKS | 640 | HWQEWPDAFDI | 657 |

[0692]

표 17G
BCMA 결합제 - Kabat 및 Chothia 넘버링 체계의 조합에 따른 중쇄 CDR 서열

| 항체 | CDR-H1 | 서열 번호 | CDR-H2 | 서열 번호 | CDR-H3 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BCMA-17 | GFSLRTSG MCVS | 737 | RIDWDEDKFYST SLKT | 641 | SGAGGTSATAFDI | 658 |
| BCMA-18 | GFTFSSYS MN | 738 | SISSSSSYIYYAD SVKG | 642 | TIAAVYAFDI | 659 |
| BCMA-19 | GFTFSDYY MS | 735 | YISSSGSTIYYAD SVKG | 643 | DLRGAFDI | 660 |
| BCMA-20 | GYTVTSHY IH | 739 | MINPSGGVTAYS QTLQG | 644 | EGSGSGWYFDF | 661 |
| BCMA-21 | GGSISSGG YYWS | 740 | YIYYSGSTYYNPS LKS | 645 | AGIAARLRGAFDI | 662 |
| BCMA-22 | GGTFSSYA IS | 741 | GIIPIFGTANYAQK FQG | 646 | RGGYQLLRWDVG LLRSAFDI | 663 |
| BCMA-23 | GDSVSSNS AAWN | 742 | RTYYRSKWYSFY AISLKS | 647 | SSPEGLFLYWFDP | 664 |
| BCMA-24 | GFTFSSYA MS | 743 | AISGSGGSTYYA DSVKG | 648 | VEGSGSLDY | 665 |
| BCMA-25 | GITFSRYP MS | 744 | GISDSGVSTYYA DSAKG | 649 | RAGSEASDI | 666 |
| BCMA-26 | GFTFSSYA MS | 743 | AISGSGGSTYYA DSVKG | 648 | ATYKRELRYYYGM DV | 667 |
| BCMA-27 | GFTFSSYA MS | 743 | AISGSGGSTYYA DSVKG | 648 | ATYKRELRYYYGM DV | 667 |
| BCMA-28 | GFTFDDYA MH | 731 | GISWNSGSIGYA DSVKG | 650 | VGKAVPDV | 668 |
| BCMA-29 | GFTFDDYA MH | 731 | SINWKGNSLAYG DSVKG | 651 | HQGVAYYNYAMD V | 669 |
| BCMA-30 | GFTFSSYA MS | 743 | AISGSGGSTYYA DSVKG | 648 | VVRDGMDV | 670 |
| BCMA-31 | GFTFSSYA MS | 743 | AISGSGGSTYYA DSVKG | 648 | IPQTGTFDY | 671 |
| BCMA-32 | GFTFSSYA MS | 743 | AISGSGGSTYYA DSVKG | 648 | ANYKRELRYYYG MDV | 672 |

[0693]

표 17G
BCMA 결합제 - Kabat 및 Chothia 넘버링 체계의 조합에 따른 중쇄 CDR 서열

| 항체 | CDR-H1 | 서열 번호 | CDR-H2 | 서열 번호 | CDR-H3 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BCMA-33 | GFSFSSYA MS | 745 | AISGSGGSTYYA DSVKG | 648 | ALVGATGAFDI | 673 |
| BCMA-34 | GFTFSSYA MS | 743 | AISGSGGSTYYA DSVKG | 648 | WFGEGFDP | 674 |
| BCMA-35 | GFTFSSYA MS | 743 | AISGSGGSTYYA DSVKG | 648 | VGYDSSGYYRDY YGMDV | 675 |
| BCMA-36 | GFTFSSYA MS | 743 | AISGSGGSTYYA DSVKG | 648 | MGWSSGYLGAFDI | 676 |
| BCMA-37 | GYTFTNFG MN | 746 | WINTYTGESYFA DDFKG | 652 | GEIYYGYDGGFAY | 677 |
| BCMA-38 | GYTFTDYS IN | 747 | WINTETREPAYA YDFRG | 653 | DYSYAMDY | 678 |
| BCMA-39 | GYTFRHYS MN | 748 | RINTESGVPIYAD DFKG | 654 | DYLYSLDF | 679 |
| BCMA-40 | GYTFTHYS MN | 749 | RINTETGEPLYAD DFKG | 655 | DYLYSCDY | 680 |

[0694]

[0695] 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-1의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-2의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-3의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-4의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-5의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-6의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-7의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-8의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-9의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-10의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-11의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형

태에서, ABM은 BCMA-12의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-13의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-14의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-15의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-16의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-17의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-18의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-19의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-20의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-21의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-22의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-23의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-24의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-25의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-26의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-27의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-28의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-29의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-30의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-31의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-32의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-33의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-34의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-35의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-36의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-37의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-38의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-39의 CDR 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 BCMA-40의 CDR 서열을 포함한다.

[0696] 일부 실시형태에서, CDR은 표 17B 및 표 17E에 제시된 Kabat 넘버링에 의해 정해진다. 다른 실시형태에서, CDR은 표 17C 및 표 17F에 제시된 Chothia 넘버링에 의해 정해진다. 또 다른 실시형태에서, CDR은 표 17D 및 표 17G에 제시된 바와 같은 Kabat 및 Chothia 넘버링의 조합에 의해 정해진다.

[0697] 일부 실시형태에서, ABM3이 BCMA에 결합하는 유형 2 TBM은 BCMA-1 내지 BCMA-40 중 어느 하나의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함할 수 있다.

[0698] 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-2의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-3의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-4의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-5의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-6의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-7의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-8의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-9의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-10의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-11의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-12의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-13의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-14의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-15의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-16의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-17의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-18의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-19의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-20의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-21의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-22의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-23의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-24의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-25의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-26의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-27의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-28의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-29의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-30의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-31의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을

포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-32의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-33의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-34의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-35의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-36의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-37의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-38의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-39의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, ABM은 표 17A에 제시된 바와 같은 BCMA-40의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함한다.

[0699] **7.10. 핵산 및 숙주 세포**

[0700] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 CD19 결합 분자를 암호화하는 핵산(즉, 폴리뉴클레오티드)을 제공한다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 단일 핵산에 의해 암호화된다. 다른 실시형태에서, CD19 결합 분자는 복수의(예를 들어, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의) 핵산에 의해 암호화된다.

[0701] 단일 핵산은 단일 폴리펩티드 사슬을 포함하는 CD19 결합 분자, 2개 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 CD19 결합 분자, 또는 2개 초과의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 CD19 결합 분자의 부분을 암호화할 수 있다(예를 들어, 단일 핵산은 3개, 4개 또는 그 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 CD19 결합 분자의 2개의 폴리펩티드 사슬, 또는 4개 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 CD19 결합 분자의 3개의 폴리펩티드 사슬을 암호화할 수 있다). 발현의 별개의 제어를 위해, 2개 이상의 폴리펩티드 사슬을 암호화하는 오픈 리딩 프레임은 별개의 전사 조절 요소(예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)의 제어 하에 있을 수 있다. 2개 이상의 폴리펩티드를 암호화하는 오픈 리딩 프레임은 또한 동일한 전사 조절 요소에 의해 제어될 수 있고, 내부 리보솜 유입 부위(internal ribosome entry site: IRES) 서열에 의해 분리되어, 별개의 폴리펩티드로의 번역을 가능하게 한다.

[0702] 일부 실시형태에서, 2개 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 CD19 결합 분자는 2개 이상의 핵산에 의해 암호화된다. CD19 결합 분자를 암호화하는 핵산의 수는 (예를 들어, 1개 초과의 폴리펩티드 사슬이 단일 핵산에 의해 암호화될 때) CD19 결합 분자에서 폴리펩티드 사슬의 수와 동일하거나 더 적을 수 있다.

[0703] 핵산은 DNA 또는 RNA(예를 들어, mRNA)일 수 있다.

[0704] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 핵산을 함유하는 숙주 세포 및 벡터를 제공한다. 핵산은 본 명세서에서 이하에 보다 상세하게 기재하는 바와 같이, 동일한 숙주 세포 또는 별도의 숙주 세포에 존재하는 단일 벡터 또는 별도의 벡터에 존재할 수 있다.

[0705] **7.10.1. 벡터**

[0706] 본 발명은 본 명세서에 기재된 CD19 결합 분자 또는 CD19 결합 분자 성분을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 일 실시형태에서, 벡터는 본 명세서에 기재된 면역글로불린 기반 ABM을 암호화하는 뉴클레오티드를 포함한다. 일 실시형태에서, 벡터는 본 명세서에 기재된 Fc 도메인을 암호화하는 뉴클레오티드를 포함한다. 일 실시형태에서, 벡터는 본 명세서에 기재된 재조합 비 면역글로불린 기반 ABM을 암호화하는 뉴클레오티드를 포함한다. 벡터는 (예를 들어, 다중 성분 또는 하위성분이 단일 폴리펩티드 사슬로서 암호화될 때) 1개 이상의 ABM, 1개 이상의 Fc 도메인, 1개 이상의 비 면역글로불린 기반 ABM, 또는 임의의 이들의 조합을 암호화할 수 있다. 일 실시형태에서, 벡터는 본 명세서에 기재된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 벡터는 바이러스, 플라스미드, 코스미드, 람다 파지 또는 효모 인공 염색체(YAC)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0707] 여러 벡터 시스템을 사용될 수 있다. 예를 들어, 하나의 종류의 벡터는 동물 바이러스, 예컨대 소 유두종 바이러스, 폴리오마 바이러스, 아데노바이러스, 백시니아 바이러스, 배큘로바이러스, 레트로바이러스(라우스 육종 바이러스, MMTV 또는 MOMLV) 또는 SV40 바이러스로부터 유래되는 DNA 요소를 이용한다. 또 다른 종류의 벡터는 RNA 바이러스, 예컨대 셈리키 포레스트 바이러스, 동부 말 뇌염 바이러스 및 플라비바이러스로부터 유래되는 RNA 요소를 이용한다.

[0708] 추가로, 이의 염색체 내로 DNA가 안정적으로 통합된 세포는 전달감염된 숙주 세포의 선택을 허용하는 하나 이상의 마커를 도입함으로써 선택될 수 있다. 마커는, 예를 들어, 영양요구 숙주에 양성자성, 살생물제 내성(예컨대 항생제), 또는 중금속, 예컨대 구리에 대한 내성 등을 제공할 수 있다. 선별 마커 유전자는 발현될 DNA 서열에 직접 결합되거나 공동형질전환에 의해 동일한 세포 내로 도입될 수 있다. 추가의 요소는 또한 mRNA의 최적 합성

을 위해 필요할 수 있다. 이들 요소는 스플라이스 신호뿐만 아니라 전사 프로모터, 인핸서 및 종료 신호를 포함할 수 있다.

[0709] 일단 작제물을 함유하는 발현 벡터 또는 DNA 서열이 발현을 위해 제조되면, 발현 벡터는 적절한 숙주 세포 내로 전달감염되거나 도입될 수 있다. 이를 달성하기 위해, 다양한 기법, 예를 들어, 원형질체 융합, 인산칼슘 침전, 전기천공, 레트로바이러스 형질도입, 바이러스 전달감염, 유전자 총, 지질 기반 전달감염 또는 다른 통상적인 기법이 이용될 수 있다. 얻어진 형질감염 세포를 배양시키고, 발현된 폴리펩티드를 회수하기 위한 방법 및 조건은 당업자에게 공지되어 있고, 본 설명에 기반하여 사용되는 특정 발현 벡터 및 포유류 숙주 세포에 따라, 변화되거나 최적화될 수 있다.

[0710] **7.10.2. 세포**

[0711] 본 발명은 또한 본 발명의 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0712] 일 실시형태에서, 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 핵산을 포함하도록 유전자 조작된다.

[0713] 일 실시형태에서, 숙주 세포는 발현 카세트를 사용함으로써 유전적으로 조작된다. 어구 "발현 카세트"는 이러한 서열과 상용성인 숙주에서 유전자의 발현에 영향을 미칠 수 있는 뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 이러한 카세트는 프로모터, 인트론이 있거나 인트론이 없는 오픈 리딩 프레임, 및 종결 신호를 포함할 수 있다. 발현에 영향을 미치는 데 필요하거나 도움이 되는 추가의 인자, 예컨대 유도성 프로모터가 또한 사용될 수 있다.

[0714] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재되는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0715] 세포는 진핵 세포, 박테리아 세포, 곤충 세포 또는 인간 세포일 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 진핵 세포에는 Vero 세포, HeLa 세포, COS 세포, CHO 세포, HEK293 세포, BHK 세포 및 MDCKII 세포가 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 적합한 곤충 세포는 Sf9 세포를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0716] **7.11. 연장된 생체내 반감기를 갖는 CD19 결합 분자**

[0717] 본 발명의 CD19 결합 분자는 생체내 연장된 반감기를 갖도록 변형될 수 있다.

[0718] 본 발명의 CD19 결합 분자의 반감기를 연장하기 위해 다수의 전략들이 사용될 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), reCODE PEG, 항체 스캐폴드, 폴리시알산(PSA), 히드록시에틸 전분(HES), 알부민-결합 리간드 및 탄수화물 차폐물에 대한 화학적 연결에 의해; 혈청 단백질, 예컨대 알부민, IgG, FcRn 및 트랜스페링(transferring)에 결합하는 단백질에 대한 유전자 융합에 의해; 혈청 단백질에 결합하는 다른 결합 모이어티, 예컨대 나노바디, Fab, DARPin, 아비머, 아피바디 및 안티칼린에 대한 커플링(유전적으로 또는 화학적으로)에 의해; rPEG, 알부민, 알부민의 도메인, 알부민-결합 단백질 및 Fc에 대한 유전자 융합에 의해; 또는 나노담체, 서방성 제형 또는 의료 장치 내로의 혼입에 의해.

[0719] 생체내 CD19 결합 분자의 혈청 순환을 연장하기 위해, 불활성 중합체 분자, 예컨대 고분자량 PEG가, CD19 결합 분자를 포함하는 폴리펩티드의 N 또는 C 말단에 대한 PEG의 부위-특이적 접합을 통해, 또는 리신 잔기 상에 존재하는 엡실론-아미노기를 통해, 다기능성 링커와 함께 또는 없이 CD19 결합 분자에 부착될 수 있다. CD19 결합 분자를 페길화하기 위하여, 그 분자는 전형적으로, 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 기가 CD19 결합 분자에 부착되는 조건 하에, PEG, 예컨대 PEG의 반응성 에스테르 또는 알데히드 유도체와 반응할 수 있다. 페길화는 반응성 PEG 분자(또는 유사한 반응성 수용성 중합체)를 이용하여 아실화 반응 또는 알킬화 반응에 의해 수행될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은, 다른 단백질을 유도체화하는 데 사용되었던 임의의 형태의 PEG, 예컨대 모노 (C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드를 포함하고자 한다. 일 실시형태에서, 페길화되는 CD19 결합 분자는 비글리코실화 항체이다. 생물학적 활성의 최소 손실을 초래하는 선형 또는 분지형 중합체 유도체화가 사용될 것이다. 접합도는, 항체에 대한 PEG 분자의 적당한 접합을 보장하기 위해 SDS-PAGE 및 질량 분석에 의해 밀접하게 모니터링될 수 있다. 미반응된 PEG는 크기-배제 또는 이온-교환 크로마토그래피에 의해 항체-PEG 접합체로부터 분리될 수 있다. PEG 유도체화된 항체는 당업자에게 잘 공지된 방법을 사용하여, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 면역분석에 의해, 결합 활성뿐만 아니라 생체내 효능에 대해 시험될 수 있다. 단백질의 페길화 방법은 공지되어 있고, 본 발명의 CD19 결합 분자에 적용될 수 있다. 예를 들어, Nishimura 등의 유럽 특허 제0154316호 및 Ishikawa 등의 유럽 특허 제0401384호 참조.

[0720] 다른 변형된 페길화 기술은, 화학적으로 특정된 측쇄를 tRNA 신테타아제(synthetase) 및 tRNA를 포함하는 재구성된 시스템을 통해 생합성 단백질 내로 혼입하는 화학적 직교 지향성 조작 기술의 재구성(reconstituting

chemically orthogonal directed engineering technology)(ReCODE PEG)을 포함한다. 이러한 기술은 이. 콜라이, 효모 및 포유류 세포 내의 생합성 단백질 내로 30개 초과의 새로운 아미노산이 혼입되게 한다. tRNA는 앰버 코돈이 위치하는 임의의 장소에 규범적인(normative) 아미노산을 혼입하여, 앰버를 정지 코돈으로부터, 화학적으로 특정된 아미노산의 혼입을 신호화하는 것으로 전환시킨다.

[0721] 재조합 페길화 기술(rPEG)이 또한 혈청 반감기 연장에 사용될 수 있다. 이러한 기술은 300 내지 600개 아미노산의 비구조화된 단백질 테일을 기존의 제약적 단백질에 유전적으로 융합시키는 것을 수반한다. 이러한 비구조화된 단백질 사슬의 겉보기 분자량이 이의 실제 분자량보다 약 15배 더 높기 때문에, 단백질의 혈청 반감기가 크게 증가된다. 화학적 접합 및 재정제(repurification)를 필요로 하는 전통적인 페길화와는 대조적으로, 본 제조 공정은 크게 간소화되고, 생성물은 균질하다.

[0722] 폴리시알화는 치료적 펩티드 및 단백질의 활성 수명을 연장하고 안정성을 향상시키기 위해 천연 중합체 폴리시알산(PSA)을 사용하는 또 다른 기술이다. PSA는 시알산 중합체(당)이다. 폴리시알산은 단백질 및 치료적 펩티드 약물 전달에 사용되는 경우, 접합 시에 보호적 미세환경을 제공한다. PSA는 순환계에서 치료 단백질의 활성 수명을 증가시키고, 이러한 단백질이 면역계에 의해 인식되는 것을 방지한다. PSA 중합체는 인체 내에서 천연적으로 발견된다. 이러한 PSA는 이들의 벽을 PSA로 코팅하기 위해 수백만년에 걸쳐 진화한 소정의 박테리아에 의해 채택되었다. 그 후에, 이들 천연적으로 폴리시알화된 박테리아는 분자 모방 덕분에, 신체의 방어 시스템을 포장(foil)할 수 있었다. 자연의 궁극적인 잠행(stealth) 기술인 PSA는 이러한 박테리아로부터 대량으로 및 예정된 물리적 특징을 갖고, 쉽게 제조될 수 있다. 박테리아 PSA는 단백질에 커플링된 경우에조차, 이러한 박테리아 PSA가 인체 내의 PSA와 화학적으로 동일하기 때문에 완전히 비면역원성이다.

[0723] 다른 기술은 CD19 결합 분자에 연결된 하이드록시에틸 전분("HES") 유도체의 사용을 포함한다. HES는 찰옥수수 전분으로부터 유래된 변형된 천연 중합체이고, 신체의 효소에 의해 대사될 수 있다. HES 용액은 통상, 부족 혈액 용적을 치환하고 혈액의 유동학적 특성을 개선시키기 위해 투여된다. CD19 결합 분자의 헤실화(hesylation)는 분자의 안정성을 증가시킴으로써, 뿐만 아니라 신장 청소율을 감소시킴으로써 순환 반감기를 연장시킬 수 있고, 증가된 생물학적 활성을 초래한다. 상이한 매개변수들, 예컨대 HES의 분자량을 다르게 함으로써, 광범위한 HES CD19 결합 분자 접합체들이 맞춤화될 수 있다.

[0724] 생체내 증가된 반감기를 갖는 CD19 결합 분자는 또한 하나 이상의 아미노산 변형(즉, 치환, 삽입 또는 결실)을 IgG 불변 도메인 또는 이의 FcRn 결합 단편(예를 들어, Fc 또는 힌지 Fc 도메인 단편) 내로 도입하여 발생될 수 있다. 예를 들어, 국제 공개 WO 98/23289; 국제 공개 WO 97/34631; 및 미국 특허 제6,277,375호를 참조한다.

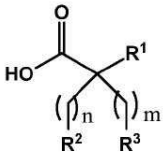
[0725] 게다가, CD19 결합 분자는 분자가 생체내 더 안정하거나 생체내 더 긴 반감기를 갖도록 알부민, 알부민의 도메인, 알부민-결합 단백질, 또는 알부민-결합 항체 또는 이의 항체 단편에 접합될 수 있다. 이 기술은 잘 공지되어 있으며, 예를 들어, 국제 공개 WO 93/15199, WO 93/15200 및 WO 01/77137; 및 유럽 특허 EP 413,622호를 참조한다.

[0726] 본 발명의 CD19 결합 분자는 또한 하나 이상의 인간 혈청 알부민(HSA) 폴리펩티드, 또는 이의 부분에 융합될 수 있다. 다양한 단백질에 대한 캐리어로서의 알부민 융합 단백질의 성분으로서의 알부민의 용도는 WO 93/15199, WO 93/15200 및 EP 413 622에 제시되어 있다. 폴리펩티드에 대한 융합에 대한 HSA의 N 말단 단편의 용도가 또한 제안되었다(유럽 특허 제399 666호). 따라서, 알부민에 대한 그 분자를 유전적으로 또는 화학적으로 융합하거나 접합함으로써, 안정화시키거나 유통기한을 연장하고/하거나, 용액 중에, 시험관내 및/또는 생체내 연장된 기간 동안 그 분자의 활성을 보유할 수 있다. HSA 융합체에 관한 추가의 방법은, 예를 들어, WO 2001077137 및 WO 200306007에서 발견될 수 있다. 일 실시형태에서, 융합 단백질의 발현은 포유류 세포주, 예를 들어, CHO 세포주에서 수행된다.

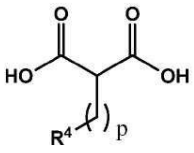
[0727] 본 발명의 CD19 결합 분자는 또한 알부민, 예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA)에 결합하는 항체 또는 이의 항체 단편에 융합될 수 있다. 알부민 결합 항체 또는 이의 항체 단편은 Fab, scFv, Fv, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체, 낙타 VHH 도메인, VH 또는 VL 도메인 또는 전장 단클론성 항체(mAb)일 수 있다.

[0728] 본 발명의 CD19 결합 분자는 또한 이의 반감기를 연장시키도록 지방산에 융합될 수 있다. 생체분자에 연결하기에 적합한 지방산은 당해 분야에, 예를 들어, WO2015/200078, WO2015/191781, US2013/0040884에 기재되어 있다. 적합한 반감기 연장 지방산은 각각 적어도 하나의 카복실산(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4 CO2H)으로 치환되고 선택적으로 하이드록실기로 추가로 치환된 C6-70알킬, C6-70알케닐 또는 C6-70알키닐 사슬로 정의된 것을 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 CD19 결합 분자는 하기 화학식 A1, A2 또는 A3 중 어느 것을 갖는 지방

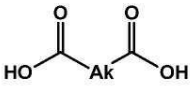
산, 또는 이의 아미드, 에스테르 또는 약제학적으로 허용 가능한 염에 연결될 수 있다:



A1



A2



또는 A3

[0729]

[0730] $R^1$은 $CO_2H$ 또는 H이고;

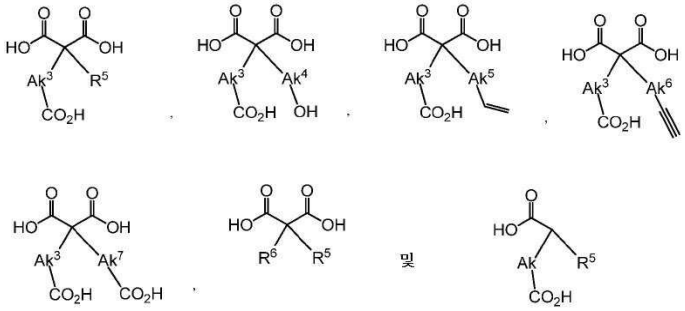
[0731] $R^2$, $R^3$ 및 $R^4$는 서로 독립적으로 H, OH, $CO_2H$, $-CH=CH_2$ 또는 $-C\equiv CH$이고;

[0732] Ak는 분지된 $C_6$-$C_{30}$ 알킬렌이고;

[0733] n, m 및 p는 서로 독립적으로 6 내지 30의 정수이다.

[0734] 일부 실시형태에서, 지방산은 화학식 A1, 예를 들어, 화학식 A1의 지방산을 갖고, 여기서 n 및 m은 독립적으로 8 내지 20, 예를 들어, 10 내지 16이다. 다른 실시형태에서, 지방산 모이어티는 화학식 A1을 갖고, 여기서 $R^2$ 및 $R^3$ 중 적어도 하나는 $CO^2H$이다.

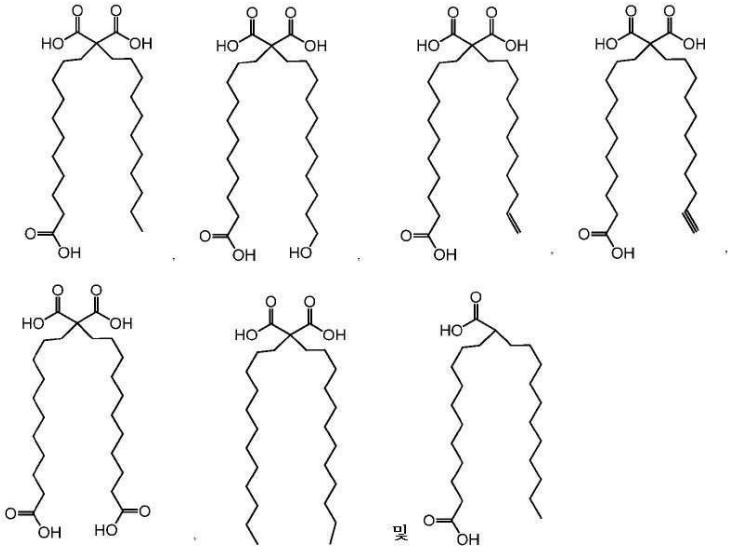
[0735] 일부 실시형태에서, 지방산은 하기 식으로부터 선택된다:



[0736]

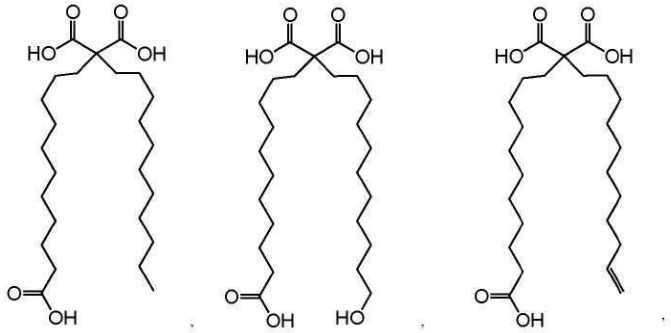
[0737] 상기 식에서 $Ak^3$, $Ak^4$, $Ak^5$, $Ak^6$ 및 $Ak^7$은 독립적으로 ($C_{8-20}$)알킬렌이고, $R^5$ 및 $R^6$은 독립적으로 ($C_{8-20}$)알킬이다.

[0738] 일부 실시형태에서, 지방산은 하기 식으로부터 선택된다:

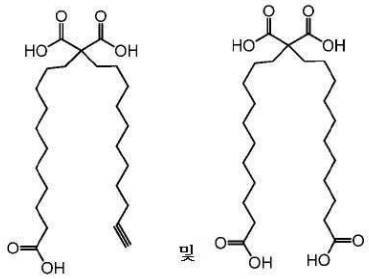


[0739]

[0740] 일부 실시형태에서, 지방산은 하기 식으로부터 선택된다:



[0741] 및



.

[0742] 일부 실시형태에서, 지방산은 화학식 A2 또는 A3을 갖는다. 특정 실시형태에서, 접합체는 p가 8 내지 20인 화학식 A2의 지방산 모이어티, 또는 Ak가 $C_{8-20}$알킬렌인 화학식 A3의 지방산 모이어티를 포함한다.

[0743] **7.12. 항체-약물 접합체**

[0744] 본 발명의 CD19 결합 분자는, 예를 들어, 링커를 통해 약물 모이어티에 접합될 수 있다. 이러한 접합체는 ABM 중 하나 이상이 비 면역글로불린 스캐폴드, 예를 들어, 하나 이상의 비 면역글로불린 기반 ABM, 예컨대 아필린-144160을 포함하는 TCR ABM을 포함하는 MBM에 기초한다는 사실에도 불구하고 편의를 위해 본 명세서에서 항체-약물 접합체(또는 "ADC")라 칭해진다.

[0745] 특정 양태에서, 약물 모이어티는 세포독성 또는 세포증식억제 활성을 발휘한다. 일 실시형태에서, 약물 모이어티는 메이탄시노이드, 키네신 유사 단백질 KIF11 억제제, V-ATP아제(공포성(vacuolar)-H형+ -ATP아제) 억제제, 세포자멸사 촉진제, Bcl2(B 세포 림프종 2) 억제제, MCL1(골수성 세포 백혈병 1) 억제제, HSP90(열 충격 단백질 90) 억제제, IAP(세포자멸사의 억제제) 억제제, mTOR(라파마이신의 메커니즘 표적) 억제제, 미세소관 안정제, 미세소관 탈안정제, 아우리스타틴, 돌라스타틴, MetAP(메티오닌 아미노펩티다제), CRM1(염색체 유지 1) 억제제, DPPIV(디펩티딜 펩티다제 IV) 억제제, 프로테아좀 억제제, 미토콘드리아에서 포스포릴 전달 반응의 억제제, 단백질 합성 억제제, 키나제 억제제, CDK2(사이클린 의존적 키나제 2) 억제제, CDK9(사이클린 의존적 키나제 9) 억제제, 키네신 억제제, HDAC(히스톤 데아세틸라제) 억제제, DNA 손상제, DNA 알킬화제, DNA 삽입제, DNA 소홈 결합제(minor groove binder), RNA 중합효소 억제제, 국소이성질화효소 억제제, 또는 DHFR(이수소엽산 환원효소) 억제제로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 약물 모이어티는 방사성 금속 이온, 예컨대 알파-이미터, 예컨대 213Bi, 또는 비제한적으로 131In, 131LU, 131Y, 131Ho, 131Sm을 포함하는 방사성금속 이온을 폴리펩티드에 접합시키는 데 유용한 거대환식 킬레이터이다. 일 실시형태에서, 대환식 킬레이터는 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(DOTA)이다.

[0746] 일 실시형태에서, 링커는 절단 가능한 링커, 절단 불가능한 링커, 친수성 링커, 전하전(procharged) 링커 또는 디카복실산 기반 링커로부터 선택된다.

[0747] 일부 실시형태에서, ADC는 하기 구조식 I에 따른 화합물 또는 이의 염이다:

[0748] $[D\text{-}L\text{-}XY]_n\text{-}Ab$

[0749] 상기 식에서, 각각의 "D"는 서로 독립적으로 세포독성 및/또는 세포증식억제제("약물")을 나타내고; 각각의 "

L"은 서로 독립적으로 링커를 나타내며; "Ab"는 본 명세서에 기재된 CD19 결합 분자를 나타내고; 각각의 "XY"는 링커 상의 작용기 $R^x$와 항체 상의 "상보성" 작용기 $R^y$ 사이에 형성된 결합을 나타내며, n은 ADC와 연결된 약물의 수 또는 약물-대-항체비(drug-to-antibody ratio: DAR)를 나타낸다.

[0750] ADC를 포함할 수 있는 다양한 항체(Ab)의 일부 실시형태는 상기 기재한 CD19 결합 분자의 다양한 실시형태를 포함한다.

[0751] 구조식 I의 ADC 및/또는 염의 일부 일부 실시형태에서, 각각의 D는 동일하고/하거나 각각의 L은 동일하다.

[0752] 본 개시내용의 접합체에서 사용되는 세포독성제 및/또는 세포증식억제제는 세포 및 특히 암 및/또는 종양 세포의 성장 및/또는 복제 및/또는 사멸을 저해하는 것으로 알려진 임의의 제제일 수 있다. 세포독성 및/또는 세포증식억제 특성을 갖는 수많은 제제는 문헌에 공지되어 있다. 세포독성제 및/또는 세포증식억제제 부류의 비제한적 예는 예로서 제한없이 방사성핵종, 알킬화제, 국소이성질화효소 I 억제제, 국소이성질화효소 II 억제제, DNA 삽입제(예를 들어, 홈 결합제, 예컨대 소홈 결합제), RNA/DNA 대사길항제, 세포주기 조절제, 키나제 억제제, 단백질 합성 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 미토콘드리아 억제제 및 항유사분열제를 포함한다.

[0753] **7.13. 검출 가능한 제제에 접합된 CD19 결합 분자**

[0754] 본 발명의 CD19 결합 분자는 진단학적 또는 검출 가능한 제제에 접합될 수 있다. 이러한 분자는 임상 시험 절차의 일부로서 질환 또는 장애의 발병, 발달, 진행 및/또는 중증도를 모니터링하거나 전망(prognose)하는 데, 예컨대 특정 치료의 효능을 결정하는 데 유용할 수 있다. 이러한 진단 및 검출은 CD19 결합 분자를 비제한적인 예로서 다양한 효소, 예컨대, 비제한적인 예로서 겨자무 과산화효소, 알칼리 포스파타제, 베타-갈락토시다제 또는 아세틸콜린에스터라제; 보결분자단, 예컨대, 비제한적인 예로서 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴; 형광 재료, 예컨대 비제한적인 예로서 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리쓰린; 발광 재료, 예컨대, 비제한적인 예로서 루미놀; 생물발광 재료, 예컨대 비제한적인 예로서 루시퍼라제, 루시페린 및 에쿠오린; 방사성 재료, 예컨대, 비제한적인 예로서 요오드($^{131}I$, $^{125}I$, $^{123}I$ 및 $^{121}I$,), 탄소($^{14}C$), 황($^{35}S$), 삼중수소($^{3}H$), 인듐($^{115}In$, $^{113}In$, $^{112}In$ 및 $^{111}In$,), 테크네튬($^{99}Tc$), 탈륨($^{201}Ti$), 갈륨($^{68}Ga$, $^{67}Ga$), 팔라듐($^{103}Pd$), 몰리브덴($^{99}Mo$), 제논($^{133}Xe$), 불소($^{18}F$), $^{153}Sm$, $^{177}Lu$, $^{159}Gd$, $^{149}Pm$, $^{140}La$, $^{175}Yb$, $^{166}Ho$, $^{90}Y$, 47Sc, $^{186}Re$, $^{188}Re$, $^{142}Pr$, $^{105}Rh$, $^{97}Ru$, $^{68}Ge$, $^{57}Co$, $^{65}Zn$, $^{85}Sr$, $^{32}P$, $^{153}Gd$, $^{169}Yb$, $^{51}Cr$, $^{54}Mn$, $^{75}Se$, $^{113}Sn$, 및 $^{117}Tin$; 및 다양한 양전자 방출 단층촬영을 이용한 양전자 방출 금속 및 비방사성 상자성 금속 이온을 포함하는 가능한 물질에 커플링하여 달성될 수 있다.

[0755] **7.14. 고체 지지체에 부착된 CD19 결합 분자**

[0756] CD19 결합 분자는 또한 표적 항원(들)의 면역분석 또는 정제에 특히 유용한 고체 지지체에 부착될 수 있다. 이러한 고체 지지체는 유리, 셀룰로스, 폴리아크릴아미드, 나일론, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드, 또는 폴리프로필렌을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0757] **7.15. 약제학적 조성물**

[0758] 본 발명의 CD19 결합 분자(뿐만 아니라 이들의 접합체; 본 발명에서 CD19 결합 분자에 대한 언급은 또한, 달리 표시되지 않는 한, CD19 결합 분자를 포함하는 접합체를 지칭함)는 CD19 결합 분자를 포함하고, 예를 들어, 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 본 발명의 CD19 결합 분자를 포함하는 약제학적 또는 멸균 조성물을 제조하기 위해, CD19 결합 분자 제제는 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 조합될 수 있다.

[0759] 예를 들어, CD19 결합 분자의 제형은 CD19 결합 분자를 생리적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제와, 예를 들어, 동결건조된 분말, 슬러리, 수용액, 로션 또는 현탁액 형태로 혼합하여 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hardman *et al.*, 2001, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis, *et al.* (eds.),1993, Pharmaceutical Dosage Forms: General Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie, 2000, Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New

York, N.Y.] 참조).

[0760] CD19 결합 분자에 대한 투여 요법의 선택은 CD19 결합 분자의 혈청 또는 조직 전환율, 증상의 수준, CD19 결합 분자의 면역원성, 및 표적 세포의 접근성을 포함한 여러 인자에 따라 다르다. 특정 실시형태에서, 투여 요법은 허용 가능한 부작용 수준에 맞게 환자에게 전달되는 CD19 결합 분자의 양을 최대화한다. 따라서, 전달되는 CD19 결합 분자의 양은 부분적으로 특정 CD19 결합 분자 및 치료 중인 병태의 중증도에 따라 다르다. 항체 및 소분자의 적절한 용량을 선택하는 데 있어서 지침을 이용할 수 있다(예를 들어, 문헌[Wawrzynczak, 1996, Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.), 1991, Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Bach (ed.), 1993, Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Baert *et al.*, 2003, New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom *et al.*, 1999, New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon *et al.*, 2001, New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz *et al.*, 2000, New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh *et al.*, 2003, New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky *et al.*, 2000, New Engl. J. Med. 343:1594-1602]).

[0761] 적절한 용량의 결정은, 예를 들어, 치료에 영향을 미치는 것으로 당업계에 알려지거나 의심되는, 또는 치료에 영향을 미칠 것으로 예상되는 파라미터 또는 인자를 이용해 임상의에 의해 이루어진다. 일반적으로, 용량은 최적 용량보다 다소 적은 양으로 시작하여, 이후 임의의 부정적 부작용에 비해 원하는 효과 또는 최적의 효과가 달성될 때까지 조금씩 증가한다. 중요한 진단 조치는, 예를 들어, 염증의 증상 또는 생성된 염증성 사이토카인의 수준의 조치를 포함한다.

[0762] 본 발명의 약제학적 조성물 내 CD19 결합 분자의 실제 투여량 수준은, 환자에게 독성이 없으면서 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 CD19 결합 분자의 양이 되도록 달라질 수 있다. 선택된 투여량 수준은 특정 CD19 결합 분자의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용 중인 특정 CD19 결합 분자의 배설률, 치료의 기간, 사용되는 특정 CD19 결합 분자와 조합된 다른 제제(예를 들어, 활성제, 예컨대 치료학적 약물 또는 화합물 및/또는 담체로서 사용되는 비활성 물질), 치료 중인 대상체의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반적 건강상태 및 이전의 의학적 병력, 및 의학 분야에 공지된 유사한 인자를 포함하는 다양한 약물동태학적 인자에 따라 달라질 것이다.

[0763] CD19 결합 분자를 포함하는 조성물은 지속 주입에 의해, 또는, 예를 들어, 1일, 1주 또는 1주당 1 내지 7회 간격의 용량에 의해 제공될 수 있다. 투약은 정맥내로, 피하로, 국소적으로, 경구로, 비강으로, 직장으로, 근육내로, 뇌내로 또는 흡입에 의해 제공될 수 있다. 구체적인 용량 프로토콜은 바람직하지 않은 심각한 부작용을 피하는 최대 용량 또는 투약 빈도를 포함하는 것이다.

[0764] 특정 대상체에 대한 유효량은 인자, 예컨대, 치료될 병태, 대상체의 전체 건강, 투여 방법 경로 및 용량 및 부작용의 중증도에 따라 달라질 수 있다(예를 들어, 문헌[Maynard, *et al.* (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla.; Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK] 참고).

[0765] 투여 경로는, 예를 들어, 국소 또는 피부 적용, 정맥내, 복강내, 뇌내, 근육내, 안내, 동맥내, 뇌척수내, 병변내 투여에 의한 주사 또는 주입, 또는 지속 방출 시스템 또는 이식에 의한 것일 수 있다(예를 들어, 문헌[Sidman *et al.*, 1983, Biopolymers 22:547-556; Langer *et al.*, 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277; Langer,1982,Chem. Tech. 12:98-105; Epstein *et al.*, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688-3692; Hwang *et al.*, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA77:4030-4034; 미국 특허 제6,350,466호 및 제6,316,024호 참조). 필요한 경우, 주사 부위에서 통증을 완화시키기 위해 조성물은 또한 가용화제 및 국소 마취제, 예를 들어, 리도카인을 포함할 수 있다. 또한, 예를 들어, 흡입기 또는 분무기, 및 에어로졸화제 함유 제형의 사용에 의해 폐 투여가 이용될 수도 있다. 예를 들어, 미국 특허 예를 들어, 미국 특허 제6,019,968호, 제5,985,320호, 제5,985,309호, 제5,934,272호, 제5,874,064호, 제5,855,913호, 제5,290,540호 및 제4,880,078호; 및 PCT 공보 WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346 및 WO 99/66903을 참조한다.

[0766] 본 발명의 조성물은 다양한 알려진 방법의 하나 이상을 이용하는 하나 이상의 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 당업자가 인식하고 있는 바와 같이, 투여 경로 및/또는 방식은 목적하는 결과에 따라 달라질 것이다. CD19 결합 분자에 대한 선택된 투여 경로는, 예를 들어, 주사 또는 주입에 의한 정맥내, 근육내, 진피내, 복막내, 피하, 척추 또는 다른 일반적 투여 경로를 포함한다. 일반적 투여는 보통 주사에 의한, 장내 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 나타낼 수 있고, 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 낭내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 낭하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함

한다. 대안적으로, 본 발명의 조성물은 비일반적 경로, 예컨대 국소, 상피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어, 비강내, 경구, 질내, 직장내, 설하 또는 국소를 통해 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 주입에 의해 투여된다. 다른 실시형태에서, CD19 결합 분자는 피하로 투여된다.

[0767] CD19 결합 분자가 제어 방출 또는 지속 방출 시스템으로 투여되는 경우, 펌프를 사용하여 제어 또는 지속 방출을 달성할 수 있다(문헌[Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:20; Buchwald *et al.*, 1980, Surgery 88:507; Saudek *et al.*, 1989, N. Engl. J. Med. 321:574). 본 개시내용의 요법의 제어 방출 또는 지속 방출을 달성하기 위해서 중합체 물질이 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61] 참고; 또한, 문헌[Levy *et al.*, 1985, Science 228:190]; 문헌[During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105]; 미국 특허 제5,679,377호; 미국 특허 제5,916,597호; 미국 특허 제5,912,015호; 미국 특허 제5,989,463호; 미국 특허 제5,128,326호; PCT 공개 번호 WO 99/15154; 및 PCT 공개 번호 WO 99/20253 참조. 지속 방출 제형에 사용되는 중합체의 예는 폴리(2-하이드록시 에틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴산), 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트), 폴리(메타크릴산), 폴리글리콜리드(PLG), 폴리무수물, 폴리(N-비닐 피롤리돈), 폴리(비닐 알코올), 폴리아크릴아미드, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리락티드(PLA), 폴리(락티드-코-글리콜리드)(PLGA), 및 폴리오르토에스테르를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일 실시형태에서, 지속 방출 제형에 사용되는 중합체는 불활성이고, 침출성 불순물이 없고, 저장시 안정적이고, 무균이고, 생분해성이다. 제어 방출 또는 지속 방출 시스템은 예방적 또는 치료학적 표적 근처에 위치될 수 있고, 따라서 전신 용량의 분획만을 필요로 한다(예를 들어, 문헌[Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참조).

[0768] 제어 방출 시스템은 Langer에 의한 검토에서 논의된다(1990, Science 249:1527-1533). 당업자에게 공지된 임의의 기법은 본 발명의 하나 이상의 CD19 결합 분자를 포함하는 지속 방출 제형을 생성하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,526,938호, PCT 공개 WO 91/05548, PCT 공개 WO 96/20698, 문헌[Ning *et al.*, 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-189, Song *et al.*, 1995, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397, Cleek *et al.*, 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854, 및 Lam *et al.*, 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760]을 참조한다.

[0769] CD19 결합 분자가 국소로 투여된다면, 이들은 연고, 크림, 경피 패치, 로션, 겔, 샴푸, 스프레이, 에어로졸, 용액, 에멀션의 형태 또는 당업계에 잘 공지된 다른 형태로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995)]을 참조한다. 분무 불가능한 국소 투약 형태의 경우, 국소 적용에 적합하고, 일부 실시형태에서, 물보다 더 큰 동적 점도를 갖는 담체 또는 하나 이상의 부형제를 포함하는 점성 내지 반고체 또는 고체 형태가 일반적으로 사용된다. 적합한 제형은 용액, 현탁액, 에멀젼, 크림, 연고, 분말, 도찰제, 살브 등을 제한없이 포함하며, 이들은 필요에 따라 멸균되거나, 예를 들어, 삼투압과 같은 다양한 특성에 영향을 미치는 보조제(예를 들어, 보존제, 안정제, 습윤제, 완충제, 또는 염)와 혼합된다. 다른 적합한 국소 투약 형태는 분무가능한 에어로졸 제제를 포함하며, 활성 성분은, 일부 실시형태에서, 고체 또는 불활성 담체와 조합하여, 가압 휘발물(예를 들어, 프레온과 같은 가스 추진제)과의 혼합물 또는 스퀴즈병(squeeze bottle)으로 패키징된다. 필요에 따라, 보습제 또는 습윤제가 약학적 조성물 및 투약 형태에 첨가될 수도 있다. 이러한 추가 성분의 예는 잘 알려져 있다.

[0770] CD19 결합 분자를 포함하는 조성물이 비강내로 투여된다면, CD19 결합 분자는 에어로졸 형태, 스프레이, 미스트로 또는 점적의 형태로 제형화될 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 사용을 위한 예방학적 또는 치료학적 제제는 적절한 추진제(예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체)의 사용과 함께 가압 팩 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 분무 제공 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 투약 단위는 정량을 전달하기 위해 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예를 들어, 젤라틴으로 구성)는 CD19 결합 분자와 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분의 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0771] 본 발명의 CD19 결합 분자는 하기 섹션 7.17에 기재된 바와 같은 병용 요법 치료법으로 투여될 수 있다.

[0772] 특정 실시형태에서, CD19 결합 분자는 생체내 적절한 분포를 보장하도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 혈액-뇌

장벽(BBB; blood-brain barrier)은 많은 고친수성 화합물을 배제한다. 본 발명의 치료학적 화합물이 (원한다면) BBB를 가로지르는 것을 보장하기 위해, 이들은, 예를 들어, 리포좀에서 제형화될 수 있다. 리포솜을 제조하는 방법에 대해서는, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호; 제5,374,548호; 및 제5,399,331호를 참조한다. 리포솜은 특정 세포 또는 기관에 선택적으로 수송되어, 표적화된 약물 전달을 향상시키는 하나 이상의 모이어티를 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Ranade, 1989, J. Clin. Pharmacol. 29:685] 참조). 예시적인 표적화 모이어티는 폴레이트 또는 비오틴(예를 들어, Low 등의 미국 특허 제5,416,016호); 만노사이드(문헌[Umezawa *et al.*, 1988, Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038); 항체(Bloeman *et al.*, 1995, FEBS Lett. 357:140; Owais *et al.*, 1995, Antimicrob. Agents Chemother. 39:180); 계면활성제 단백질 A 수용체(Briscoe *et al.*, 1995, Am. J. Physiol. 1233:134); p120(Schreier *et al.*,1994, J.Biol. Chem. 269:9090])을 포함하며; 또한 문헌[Keinanen and Laukkanen, 1994, FEBS Lett. 346:123; Killion and Fidler, 1994, Immunomethods 4:273]을 참조한다.

[0773] 예를 들어, 하기 섹션 7.17에 기재된 바와 같이, 병용 요법에서 사용될 때, CD19 결합 분자 및 1종 이상의 추가의 제제는 동일한 약제학적 조성물에서 대상체에게 투여될 수 있다. 대안적으로, CD19 결합 분자와 병용 치료의 추가의 제제(들)는 별개의 약제학적 조성물로 대상체에게 병행적으로 투여될 수 있다.

[0774] 본 명세서에 기재된 치료 방법은 "동반 진단" 검사를 운반하는 단계를 추가로 포함할 수 있으며, 이에 의해 CD19 결합 분자에 의한 치료에 대한 후보인 대상체로부터의 샘플은 CD19의 발현에 대해 검사된다. 동반진단 검사는 CD19 결합 분자에 의한 치료의 개시 전에 그리고/또는 CD19 결합 분자 치료에 대해 대상체의 지속되는 적합성을 모니터링하기 위해 CD19 결합 분자에 의한 치료 요법 동안 수행될 수 있다. 동반 진단에서 사용된 제제는 CD19 결합 분자 그 자체, 또는 다른 진단제, 예를 들어, CD19 RNA를 검출하기 위한 CD19 또는 핵산 프로브에 대한 표지된 단일특이성 항체일 수 있다. 동반 진단 분석에서 시험될 수 있는 샘플은 CD19 결합 분자에 의해 표적화되는 세포가 존재할 수 있는 임의의 샘플, 예를 들어, 종양(예를 들어, 고형 종양) 생검, 림프, 대변, 소변, 혈액 또는 순환 종양 세포를 함유할 수 있는 임의의 다른 체액일 수 있다.

[0775] **7.16. 치료학적 적응증**

[0776] 본 발명의 CD19 결합 분자는 CD19 발현과 연관된 임의의 질환의 치료에 사용될 수 있다. 어구 "CD19의 발현과 관련된 질환"은, 예를 들어, 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성 종양 또는 전암성 병태, 예컨대 골수형성이상증, 골수형성이상 증후군 또는 전백혈병을 비롯하여 CD19를 발현하는 세포와 관련된 병태 또는 CD19의 발현과 관련된 질환; 또는 CD19를 발현하는 세포와 관련된 비암 관련 적응증을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일 양태에서, CD19의 발현과 연관된 암은 혈액암이다. 일 양태에서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종이다. 일 양태에서, CD19의 발현과 관련된 암은, 예를 들어, B 세포 급성 림프구성 백혈병(BALL), T 세포 급성 림프구성 백혈병(TALL), 급성 림프성 백혈병(ALL)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 1종 이상의 급성 백혈병; 예를 들어, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프성 백혈병(CLL)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 1종 이상의 만성 백혈병을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 암 및 악성 종양을 포함한다. CD19의 발현과 관련된 추가적인 암 또는 혈액 병태는, 예를 들어, B 세포 전림프구성 백혈병, 모구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 광범위 대형 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 모발상 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-여포성 림프종, 악성 림프증식성 병태, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 다발성 골수종, 척수형성이상 및 골수형성이상 증후군, 비호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 골수 혈액 세포의 비효과적인 생산(또는 이형성증)에 의해 통합된 혈액 병태의 다양한 집합인 "전백혈병" 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. CD19 발현과 관련된 추가 질환은, 예를 들어, CD19의 발현과 관련된 비정형 및/또는 비전형 암, 악성 종양, 전암성 병태 또는 증식성 질환을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. CD19의 발현과 관련된 비 암 관련 적응증은, 예를 들어, 자가면역 질환(예를 들어, 루푸스), 염증성 장애(알레르기 및 천식) 및 이식을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0777] 예를 들어, CD19 결합 분자는 CD19의 상승된 발현과 연관된 질환을 위한 치료를 겪은 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있고, 여기서 CD19의 상승된 수준에 대한 치료를 겪은 대상체는 CD19의 상승된 수준과 연관된 질환을 나타낸다.

[0778] 일 양태에서, 본 발명은 종양 세포의 성장이 억제되도록 종양 세포를 CD19 결합 분자와 접촉시키는 단계를 포함하는, CD19-발현 종양 세포의 성장을 억제하는 방법을 제공한다.

[0779] 일 양태에서, 본 발명은 CD19 결합 분자를 투여하는 단계를 포함하는, 면역손상된 개체에서 생긴 질환을 치료하고/하거나 예방하는 방법을 제공한다. 특히, CD19 결합 분자를 투여하는 단계를 포함하는, CD19의 발현과 연관

된 질환, 장애 및 병태를 치료하는 방법이 본 명세서에 개시된다.

[0780] 특정 양태에서, CD19 결합 분자를 투여하는 단계를 포함하는, CD19의 발현과 연관된 질환, 장애 및 병태를 발생시킬 위험에 있는 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 개시된다.

[0781] 따라서, 본 발명은 CD19의 발현과 연관된 질환, 장애 및 병태의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 치료학적 유효량의 CD19 결합 분자를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0782] 본 발명은 또한 CD19-발현 세포와 연관된 질환(예를 들어, CD19를 발현하는 혈액학적 암 또는 비정형 암)을 예방하고/하거나, 치료하고/하거나, 관리하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 CD19 결합 분자를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다. CD19-발현 세포와 연관된 장애의 비제한적인 예는 바이러스 또는 진균 감염, 및 점막 면역과 관련된 장애를 포함한다.

[0783] **7.16.1. 암 및 암 관련 질환 및 장애 및 환자 집단**

[0784] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 암이 대상체에서 치료되도록 CD19 결합 분자를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. CD19-표적화제에 의해 치료 가능한 암의 예는 CD19의 발현과 연관된 암이다.

[0785] 일 양태에서, 본 발명은 종양의 일부가 CD19에 대하여 음성이며, 종양의 일부가 CD19에 대하여 양성인 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0786] 일 양태에서, 본 발명은 본 발명의 CD19 결합 분자를 사용하여 CD19가 정상 세포 및 암 세포 둘 다에서 발현되지만, 정상 세포에서 더 낮은 수준으로 발현되는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 CD19 결합 분자가 CD19를 발현하는 암 세포에 결합하게 하여 이를 사멸시키지만, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 분석에 의해 결정된 바대로 CD19를 발현하는 정상 세포의 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% 미만을 사멸시키는 친화도로 결합하는 CD19 결합 분자를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 예를 들어, Cr51 CTL에 기초한 유세포 분석법과 같은 사멸 분석을 이용할 수 있다. 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 CD19에 대해 $10^{-4}$ M 내지 $10^{-8}$ M, 예를 들어, $10^{-5}$ M 내지 $10^{-7}$ M, 예를 들어, $10^{-6}$ M 또는 $10^{-7}$ M의 결합 친화도 KD를 갖는 항원 결합 도메인을 갖는다.

[0787] 일 양태에서, CD19 결합 분자를 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 질환, 예컨대 암 또는 악성종양 또는 전암성 병태, 예컨대 척수형성부전증, 골수형성이상 증후군 또는 전백혈병을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시된다. 일 양태에서, 암은 혈액학적 암이다. 혈액암 병태는 혈액, 골수 및 림프계에 영향을 미치는 암의 유형, 예컨대 백혈병 및 악성 림프증식성 병태이다. 일 양태에서, 혈액학적 암은 백혈병이다. CD19와 관련된 질환 또는 장애의 예는 다발성 골수종(MM으로도 알려져 있음)이다(문헌[Claudio *et al.*, Blood. 2002, 100(6):2175-86; 및 Novak *et al.*, Blood. 2004, 103(2):689-94] 참고). 형질 세포 골수종 또는 칼러병으로도 공지된 다발성 골수종은 골수 내 비정상 또는 악성 형질 B-세포의 축적을 특징으로 하는 암이다. 빈번하게, 암 세포는 인접한 골에 침습하여, 골격 구조를 파괴하고 골통 및 골절을 야기한다. 대부분의 경우의 골수종은 또한 악성 형질 세포의 클론성 증식에 의해 과도하게 생성된 비정상 면역글로불린인 파라단백질(M 단백질 또는 골수종 단백질로도 공지됨)의 생성을 특징으로 한다. 30 g/L 초과의 혈청 파라단백질 수준은 국제 골수종 연구 그룹(International Myeloma Working Group, IMWG)의 진단 기준에 따라 다발성 골수종으로 진단된다(문헌[Kyle *et al.* (2009), Leukemia. 23:3-9] 참조). 다발성 골수종의 다른 증상 또는 징후는 감소된 신장 기능 또는 신부전, 골 병변, 빈혈, 고칼슘혈증 및 신경계 증상을 포함한다.

[0788] 본 명세서에 기술된 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있는 기타 형질세포 증식성 장애는 무증상 골수종(무증상 다발 골수종 또는 무통성 골수종), 미결정 유의성의 단클론성 감마병증(MGUS), 발덴스트롬의 마크로글로불린혈증, 형질세포종(예를 들어, 형질세포 질환, 고립성 골수종, 고립성 형질세포종, 골수외 형질세포종, 및 다발성 형질세포종), 전신 아밀로이드 경쇄 아밀로이드증, 및 POEMS 증후군(크로우·후카세 증후군, 타카츠키병, 및 PEP 증후군으로도 알려져 있음)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0789] CD19와 관련된 질환 또는 장애의 또 다른 예로는 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종이 있다(문헌[Chiu *et al.*, *Blood*. 2007, 109(2):729-39; He *et al.*, *JImmunol.* 2004; 172(5):3268-79] 참고).

[0790] 호지킨병으로도 알려진 호지킨 림프종(HL)은 백혈구, 또는 림프구로부터 유래된 림프계의 암이다. 림프종을 포함하는 비정상 세포는 리드-슈테른베르그 세포(Reed-Sternberg cell)라 불린다. 호지킨 림프종에서, 암은 하나

의 림프절 군에서 또 다른 림프절 군으로 확산된다. 호지킨 림프종은 리드-슈테른베르그 세포 형태 및 (림프절 생검을 통해 결정된) 리드-슈테른베르그 세포 주위의 세포 조성에 기반하여 4개의 병리학적 하위유형으로 하위분류될 수 있다: 결절성 경화형 HL, 혼합-세포질 하위유형, 림프구-풍부형 또는 림프구 우위형, 림프구 고갈형. 일부 호지킨 림프종은 또한 결절성 림프구 우위형 호지킨 림프종일 수 있거나, 불특정일 수 있다. 호지킨 림프종의 증상 및 징후에는 목, 겨드랑이, 또는 사타구니의 림프절에서의 무통증 붓기, 열, 도한, 체중 감소, 피로, 가려움, 또는 복통이 포함된다.

[0791] 비-호지킨 림프종(NHL)은 호지킨 림프종 이외의 임의의 종류의 림프종을 포함하는 다양한 혈액암 군을 포함한다. 비-호지킨 림프종의 하위유형은 주로 세포 형태, 염색체 이상, 및 표면 마커에 의해 분류된다. NHL 하위유형(또는 NHL 연관 암)는 B 세포 림프종, 예컨대, 비제한적인 예로서 버킷 림프종, B 세포 만성 림프구성 백혈병(B-CLL), B 세포 전림프구성 백혈병(B-PLL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL)(예를 들어, 혈관내 대형 B 세포 림프종 및 원발성 종격동 B 세포 림프종), 소포성 림프종(예를 들어, 소포성 중심 림프종, 소포성 소형 절단 세포), 모발 세포 백혈병, 고등급 B 세포 림프종(버킷 유사), 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬 마크로글로불린혈증), 외투 세포 림프종, 변연부 B 세포 림프종(예를 들어, 림프절외 변연부 B 세포 림프종 또는 점막 연관 림프구 조직(MALT) 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종 및 비장 변연부 B 세포 림프종), 형질세포종/골수종, 전구체 B 림프아구성 백혈병/림프종(PB-LBL/L), 원발성 중추 신경계(CNS) 림프종, 원발성 눈내 림프종, 소형 림프구성 림프종(SLL); 및 T 세포 림프종, 예컨대, 비제한적인 예로서 역형성 대세포 림프종(ALCL), 성인 T 세포 림프종/백혈병(예를 들어, 무증상, 만성, 급성 및 림프종성), 혈관중심성 림프종, 혈관면역모세포 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종(예를 들어, 균상 식육종, 세자리 증후군 등), 림프절외 자연 살해자/T 세포 림프종(비강-유형), 장병변 T 세포 림프종, 거대 과립 림프구 백혈병, 전구체 T 림프아구성 림프종/백혈병(T-LBL/L), T 세포 만성 림프구성 백혈병/전림프구성 백혈병(T-CLL/PLL) 및 상세불명 말초 T 세포 림프종을 포함한다. 호지킨 림프종의 증상 및 징후에는 목, 겨드랑이, 또는 사타구니의 림프절에서의 무통증 붓기, 열, 도한, 체중 감소, 피로, 가려움, 복통, 기침, 또는 흉통이 포함된다.

[0792] CD19 발현은 또한 림프형질세포성 림프종(LPL)으로도 공지된 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM)과 연관된다. (문헌[Elsawa et al., Blood. 2006, 107(7):2882-8] 참조). 발덴스트롬 마크로글로불린혈증은 이전에 다발성 골수종과 관련이 있는 것으로 여겨졌지만, 보다 최근에는 비-호지킨 림프종의 하위유형으로 분류되었다. WM은 빈혈 및 과량의 파라단백질, 또는 면역글로불린 M(IgM)의 생산을 초래하는 제어되지 않은 B-세포 림프구 증식을 특징으로 하는데, 이는 혈액을 걸쭉하게 만들고 과점도 증후군을 초래한다. WM의 다른 증상 또는 징후에는 열, 도한, 피로, 빈혈, 체중 감소, 림프절병증 또는 비장 비대, 흐린 시력, 어지러움, 코피, 잇몸 출혈, 비정상적인 타박상, 신장 손상 또는 신부전, 아밀로이드증, 또는 말초 신경병증이 포함된다.

[0793] CD19 발현과 연관된 질환 또는 장애의 다른 예는 뇌암이다. 구체적으로, CD19의 발현은 성상세포종 또는 교모세포종과 관련되어 왔다(문헌[Deshayes *et al*, Oncogene. 2004, 23(17):3005-12], Pelekanou *et al*., PLoS One. 2013, 8(12):e83250] 참조). 성상세포종은 뇌에서 신경교 세포의 유형인 성상세포로부터 발생된 종양이다. 교모세포종(교모세포종 다형성 또는 GBM으로도 알려짐)은 성상세포종의 가장 악성 형태이며, 가장 진행된 단계의 뇌암으로 여겨진다(병기 IV). 두 가지 변종의 교모세포종인 거대 세포 교모세포종 및 신경아교육종이 있다. 다른 성상세포종은 청소년 모양세포 성상세포종(juvenile pilocytic astrocytoma: JPA), 원섬유 성상세포종(fibrillary astrocytoma), 다형성 황색 성상세포종(pleomorphic xantroastrocytoma: PXA), 배아형성장애 신경상피 종양(desembryoplastic neuroepithelial tumor: DNET), 및 퇴화형 성상세포종(anaplastic astrocytoma: AA)을 포함한다.

[0794] 교모세포종 또는 성상세포종과 관련된 증상 또는 징후에는 뇌압 증가, 두통, 발작, 기억 상실, 행동 변화, 신체 한 쪽의 운동 또는 감각 상실, 언어 기능 장애, 인지 장애, 시각 손상, 오심, 구토, 및 팔 또는 다리 마비가 포함된다.

[0795] 종양의 외과적 제거(또는 절제)는 정상적인 주변 뇌에 손상을 주지 않거나 최소한의 손상으로 가능한 많은 신경아교종의 제거를 위한 표준 치료이다. 방사선 요법 및/또는 화학요법은 종종 임의의 잔존 암세포 또는 위성 병변으로부터 재발 질환을 억제하거나 지연시키기 위해 수술 후에 이용된다. 방사선 요법은 전뇌 방사선요법(통상적인 외부 빔 방사선), 표적화된 3차원 입체조형 방사선요법, 및 표적화된 방사성핵종을 포함한다. 교모세포종을 치료하기 위해 흔히 사용되는 화학치료제는 테모졸로미드, 게피티닙 또는 엘로티닙, 및 시스플라틴을 포함한다. 혈관형성 억제제, 예컨대, 베바시주맙(Avastin®)이 또한 화학요법 및/또는 방사선요법과 흔히 병용된다.

[0796] 보조 치료가 또한 신경 증상을 완화시키고 신경 기능을 개선하기 위해 자주 사용되며, 본 명세서에 기술된 임의

의 암요법과 병용 투여된다. 일차 보조제는 항경련제 및 코르티코스테로이드를 포함한다. 따라서, 본 발명의 조성물 및 방법은 교모세포종 또는 성상세포종을 치료하기 위해 임의의 표준 또는 보조 치료와 조합하여 사용될 수 있다.

[0797] 본 발명은 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일 양태에서, 암은 비제한적인 예로서 백혈병 또는 림프종을 포함하는 혈액학적 암이다. 일 양태에서, 비제한적으로, 예컨대 B 세포 급성 림프구성 백혈병("BALL"), T 세포 급성 림프구성 백혈병("TALL"), 급성 림프구성 백혈병("ALL")을 포함하는 급성 백혈병; 비제한적으로, 예컨대 만성 골수 백혈병(CML), 만성 림프성 백혈병(CLL)을 포함하는 하나 이상의 만성 백혈병; 비제한적으로, 예컨대 B 세포 전림프구 백혈병, 모구 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 대형 B 세포 림프종, 소포성 림프종, 털 세포 백혈병, 소세포- 또는 대세포-소포성 림프종, 악성 림프증식성 질환, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 변역부 림프종, 다발성 골수종, 골수형성이상 및 골수형성이상 증후군, 비호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함하는 추가의 혈액암 또는 혈액 질환, 및 골수 혈액 세포의 비유효 생산(또는 형성이상)으로 통합되는 혈액 질환의 다양한 집단인 "전백혈병" 등을 비제한적으로 포함하는 암 및 악성 종양을 치료하는 방법이 본 명세서에 개시된다. CD19 발현과 관련된 추가의 질환은, 예를 들어, 비정형 및/또는 비전형 암, 악성종양, 전암성 병태 또는 CD19를 발현하는 증식성 질환을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0798] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 비제한적인 예로서 형질 세포 증식성 장애, 예를 들어, 무증상 골수종(증상이 없는 다발성 골수종 또는 무통성 골수종), 의미 불명의 다클론성 감마글로불린병증(MGUS), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 형질세포종(예를 들어, 형질 세포 이혼화증, 고립 골수종, 고립 형질세포종, 수질외 형질세포종, 및 다발성 형질세포종), 전신 아밀로이드 경쇄 아밀로이드증 및 POEMS 증후군(크로우-후카세 증후군, 다카츠키병 및 PEP 증후군으로도 알려져 있음)을 포함하는 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0799] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 B 세포 악성종양을 치료하기 위해 사용된다.

[0800] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 혈액암이다.

[0801] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 악성 림프증식성 병태이다.

[0802] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 형질 세포 이혼화증이다.

[0803] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 급성 백혈병이다. 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 B 세포 급성 림프성 백혈병(B 세포 급성 림프모구성 백혈병 또는 B 세포 급성 림프구성 백혈병) (ALL 또는 B-ALL), 예를 들어, 재발성 및/또는 난치성 B-ALL이다.

[0804] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 비호지킨 림프종(NHL), 예를 들어, 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 소포성 림프종(FL), 외투 세포 림프종(MCL), 미만성 대형 B-세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(발텐스트롬마크로글로불린혈증), MALT 림프종(점막 연관 림프구 조직 림프종) 변연부 림프종(MZL)(예를 들어, 림프절외 변연부 림프종(EMZL) 또는 림프절 변연부 B-세포 림프종(NZML))이다.

[0805] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 난치성 비호지킨 림프종(NHL)이다.

[0806] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 만성 림프구성 백혈병 (CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 예를 들어, 재발성 및/또는 난치성 CLL/SLL이다.

[0807] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 소포성 림프종(FL), 예를 들어, 재발성 및/또는 난치성 FL이다. 일부 실시형태에서, FL은 소세포 FL이다. 다른 실시형태에서, FL은 대세포 FL이다.

[0808] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 외투 세포 림프종(MCL), 예를 들어, 재발성 및/또는 난치성 MCL이다.

[0809] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 미만성 대형 B-세포 림프종(DLBCL), 예를 들어, 재발성 및/또는 난치성 DLBCL이다.

[0810] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 버킷 림프종이다.

[0811] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 림프형질세포성 림프종(발텐스트롬마크로글로불린혈증)이다.

[0812] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 MALT 림프종(점막 연관 림프구 조직 림프종)이다.

[0813] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 변연부 림프종(MZL)이다.

[0814] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 림프절외 변연부 림프종(EMZL)이다.

[0815] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 림프절 변연부 B-세포 림프종(NZML)이다.

[0816] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 비장 변연부 B-세포 림프종(SMZL)이다.

[0817] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 호지킨 림프종이다.

[0818] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 다발성 골수종이다.

[0819] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 모발 세포 백혈병이다.

[0820] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 원발성 삼출성 림프종이다.

[0821] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 B 세포 전림프구성 백혈병이다.

[0822] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 형질모세포 림프종이다.

[0823] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 소포성 중심 림프종이다.

[0824] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 전구체 B 림프아구성 백혈병이다.

[0825] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 고등급 B-세포 림프종이다.

[0826] 일부 실시형태에서, B 세포 악성종양은 원발성 가슴세로칸 대형 B-세포 림프종이다.

[0827] 상기 실시형태의 특정 양태는 (i) 적어도 하나의 이전 차수(및 선택적으로 최대 5회의 이전 차수)의 표준 요법, 예를 들어, 항-CD20 요법, 예컨대, 리툭시맙에 실패한 적이 있고/있거나 (ii) 하나 이상의 다른 승인된 요법, 예를 들어, 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 내약성이 없거나 부적격이고/이거나 (iii) 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법에 대한 비반응자인 대상체에 관한 것이다. NHL은 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL), 소포성 림프종(FL), 외투 세포 림프종(MCL), 미만성 대형 B-세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬마크로글로불린혈증), MALT 림프종(점막 연관 림프구 조직 림프종) 변연부 림프종(MZL)(예를 들어, 림프절외 변연부 림프종(EMZL) 또는 림프절 변연부 B-세포 림프종(NZML))일 수 있다. 일부 실시형태에서, NHL은 재발성 및/또는 난치성, 예컨대, 재발성 및/또는 난치성 DLBCL 또는 MCL일 수 있다.

[0828] 따라서, 특정 양태에서, 본 개시내용의 CD19 결합 분자가 투여되는 NHL을 갖는 대상체는 적어도 1회의 선행 차수의 표준 요법 그리고 선택적으로 최대 5개의 표준 요법에 실패한 적이 있다. 다양한 실시형태에서, 대상체는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 표준 요법에 실패한 적이 있다. B 세포 악성종양에 대한 예시적인 표준 요법은 항-CD20 요법, 예컨대, 리툭시맙을 포함한다.

[0829] 추가 양태에서, 본 개시내용의 CD19 결합 분자가 투여되는 NHL을 갖는 대상체는 하나 이상의 승인된 요법, 예를 들어, 자가 줄기 세포 이식(ASCT)에 대해서 내약성이 없거나 부적격이다.

[0830] 더 추가의 양태에서, 본 개시내용의 CD19 결합 분자가 투여되는 NHL를 갖는 대상체는 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법 조성물("CAR 조성물"), 예를 들어, 항-CD19 CAR 조성물에 대해 비반응자이다. 특정 실시형태에서, CAR 조성물은 CTL019를 포함한다. 다른 실시형태에서, CAR 조성물은 USAN 또는 INN 지정 티사젠렉류셀을 갖는다. 티사젠렉류셀은 KYMRIAH®로 시판된다. 예를 들어, www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/kymriah.pdf에서 입수 가능한, KYMRIAH® 처방 정보를 참조한다. 다른 실시형태에서, CAR 조성물은 USAN 또는 INN 지정 악시카브타젠 실로류셀을 갖는다. 악시카브타젠 실로류셀은 YESCARTA®로 시판된다. 예를 들어, www.yescarta.com/files/yescarta-pi.pdf에서 입수 가능한 YESCARTA® 처방 정보를 참조한다. 다른 양태에서, CAR 조성물은 USAN 지정 브렉수캅타젠 오토류셀을 갖는다. 브렉수캅타젠 오토류셀은 TECARTUS™로 시판된다. 예를 들어, www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/tecartus/tecartus-pi.pdf에서 입수 가능한 TECARTUS™ 처방 정보를 참조한다. 추가의 다른 실시형태에서, CAR 조성물은 USAN 또는 INN 지정 리소캅타젠 마라류셀을 갖는다. 리소캅타젠 마라류셀은 BREYANZI®로 시판된다. 예를 들어, packageinserts.bms.com/pi/pi_breyanzi.pdf에서 입수 가능한 BREYANZI® 처방 정보를 참조한다.

[0831] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 비제한적인 예로서 암, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 암, 예를 들어, 전립선암(예를 들어, 거세 저항 또는 치료 저항 전립선암 또는 전이성 전립선암), 췌장암 또는 폐암을 포함하는 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0832] 본 발명은 또한 증식을 억제하거나 CD19-발현 세포 집단을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 CD19-발현 세포를 포함하는 세포 집단을 CD19 결합 분자와 접촉시키는 단계를 포함한다. 구체적인 양태에서, 본 발명은 증식을 억제하거나 CD19를 발현하는 암 세포의 집단을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 CD19-발현 암 세포 집단을 CD19 결합 분자와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 본 발명은 증식을 억제하거나 CD19를 발현하는 암 세포의 집단을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 BMCA-발현 암 세포 집단을 CD19 결합 분자와 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 본 발명은 음성 대조군에 비해 골수성 백혈병 또는 CD19 발현 세포와 연관된 다른 암을 갖는 대상체 또는 그에 대한 동물 모델에서 세포 및/또는 암 세포의 수량, 수, 양 또는 백분율을 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 85%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 감소시킨다. 일 양태에서, 대상체는 인간이다.

[0833] 본 발명은 CD19 결합 분자를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, CD19-발현 세포와 연관된 암의 재발을 예방하는 방법을 제공한다.

[0834] **7.16.2. 비암 관련 질환 및 장애**

[0835] CD19 발현과 관련된 비암 관련 질환 및 장애, 예를 들어, 면역 병태는 또한 본 명세서에 개시된 조성물 및 방법에 의해 치료될 수 있다. 이러한 면역 병태는 면역 세포의 부적절한 활성화를 특징으로 하고, 전형적으로는 4가지 유형으로 분류된다: 과민증 반응, 세포독성(세포용해) 반응, 면역 복합체 반응, 또는 세포 매개 면역(CMI) 반응(또한 지연된 유형의 과민성(DTH) 반응이라고도 칭함). (예를 들어, 문헌[Fundamental Immunology, William E. Paul ed., Raven Press, N.Y., 3rd ed. 1993] 참조.)

[0836] 이러한 면역학적 질환의 구체적인 예는 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 내분비 안구병증, 포도막망막염, 전신 홍반성 루푸스, 중증근무력증, 그레이브스 병, 사구체신염, 자가면역 간 질환, 자가면역 염증성 장 질환, 과민증, 알레르기 반응, 쇼그렌 증후군, 소아 발병(I형) 당뇨병, 원발 담관성 간경화, 베게너 육아종증, 섬유근육통, 염증성 장 질환, 다발근육염, 피부근염, 다발성 내분비 부전, 슈미츠 증후군, 자가면역 포도막염, 애디슨병, 부신염, 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 자가면역 갑상선 질환, 악성 빈혈, 위 위축, 만성 간염, 루푸스 간염, 죽상경화증, 초로치매, 말이집탈락병, 아급성 피부 홍반 루푸스, 부갑상선저하증, 드레슬러 증후군, 자가면역 저혈소판증, 특발성 저혈소판성 자색반, 용혈성 빈혈, 보통 천포창, 천포창, 포진 피부염, 원형탈모증, 유사천포창, 피부경화증, 진행성 전신 경화증, CREST 증후군(석회증, 레이노 현상, 식도 운동장애, 손발가락경화증, 및 모세혈관 확장증), 성인 발병 당뇨병(II형 당뇨병), 남성 및 여성 자가면역 불임증, 강직척추염, 궤양성 결장염, 크론병, 혼합된 결합 조직병, 결절다발동맥염, 전신 괴사혈관염, 소아 발병 류마티스성 관절염, 아토피성 피부염, 아토피성 비염, 굿패스쳐 증후군, 사가스병, 사르코이드증, 류마티스성 발열, 천식, 재발 유산, 인지질 억제 증후군, 농부 폐, 다형 홍반, 심장절개 후 증후군, 쿠싱 증후군, 자가면역 만성 활동성 간염, 새 사육가 폐, 알레르기성 뇌척수염, 독성 표피괴사 용해, 알포트 증후군, 폐포염, 알레르기성 폐포염, 섬유화 폐포염, 간질성 폐 질환, 결절 홍반, 괴저농피증, 수혈 반응, 나병, 말라리아, 리슈만편모충증, 파동편모충증, 타카야스 동맥염, 류마티스성 다발근육통, 일시 동맥염, 주혈흡충증, 거대세포 동맥염, 회충증, 아스퍼질루스증, 샘프터 증후군, 습진, 림프육아종증, 베체트병, 카플란 증후군, 가와사키병, 뎅기열, 뇌척수염, 심장내막염, 심내막심장근육 섬유증, 안구내염, 장기 융기성 홍반, 건선, 태아 적혈모구증, 호산성 근막염, 슐만 증후군, 펠티 증후군, 사상충증, 섬모체염, 만성 섬모체염, 홍채이색섬모체염, 후치 섬모체염, IgA 신장병증, 헤노치-숀라인 자색반, 이식편 대 숙주병, 이식 거부, 인간 면역결핍 바이러스 감염, 에코바이러스 감염, 심근병증, 알츠하이머병, 파르보바이러스 감염, 풍진 바이러스 감염, 예방접종 후 증후군, 선천성 풍진 감염, 이튼-램버트 증후군, 재발성 다발연골염, 한랭글로불린혈증, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 엡스타인 바 바이러스 감염, 볼거리, 에반 증후군, 및 자가면역 생식선 부전을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0837] 따라서, 본 명세서에 개시된 방법은 B 림프구(예를 들어, 전신 홍반성 루프스, 굿패스쳐 증후군, 류마티스성 관절염 및 I형 당뇨병), $Th_1$-림프구(예를 들어, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 건선, 쇼그렌 증후군, 하시모토 갑상선염, 그레이브스 병, 원발 담관성 간경화, 베게너 육아종증, 결핵, 또는 이식편 대 숙주병), 또는 Th2-림프구(예를 들어, 아토피성 피부염, 전신 홍반성 루프스, 아토피성 천식, 비결막염, 알레르기성 비염, 또는 만성 이식편 대 숙주병)의 질환의 치료를 포함한다. 일반적으로, 수지상 세포를 수반하는 장애는 $Th_1$-림프구 또는 $Th_2$-림프구의 장애를 포함한다.

[0838] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 자가면역 질환, 예를 들어, 적어도 부분적으로는 B 세포에 의해 매개되는 자가면역 질환을 치료하기 위해 사용된다. 자가면역 질환의 예에는 급성 괴사 출혈 백색질 뇌염; 애디슨병; 무

감마글로불린혈증; 알레르기성 천식; 알레르기성 비염; 원형 탈모증; 아밀로이드증; 강직척추염; 항-GBM/항-TBM 신염; 인지질 억제 증후군; 자가면역 재생불량빈혈; 자가면역 자율신경기능장애; 자가면역 간염; 자가면역 고지혈증; 자가면역 면역결핍증; 자가면역 내이 병; 자가면역 심근염; 자가면역 혈소판감소 자색반병; 축삭 & 신경세포 신경병증; 발로병; 베체트병; 유사천포창; 심근병증; 캐슬맨병; 비열대 스프루(비열대); 사가스병; 만성 피로 증후군; 만성 염증성 말이집탈락 다발신경병증; 척-스트라우스 증후군; 흉터 유사천포창/양성 점막 유사천포창; 크론병; 코간스 증후군; 저온 응집소 병; 선천 심장블록; 콕사키 심근염; CREST 병; 필수 혼합 한랭글로불린혈증; 말이집탈락 신경병증; 피부근육염; 데빅 병; 원반모양 루프스; 드레슬러 증후군; 자궁내막증; 호산성 근막염; 결절 홍반; 경험상 알레르기성 뇌척수염; 에반스 증후군; 섬유근육통; 섬유화 폐포염; 거대세포 폐포염(일시적 폐포염); 굿패스처 증후군; 그레이브스 병; 길랑 바레 증후군; 하시모토병; 용혈성 빈혈; 헤노치-숀라인 자색반; 임신 헤르페스; 저감마글로불린혈증; 특발성 혈소판감소 자색반병; IgA 신경병증; 면역조절 지단백질; 봉입체 근육염; 인슐린 의존성 당뇨병(1형); 간질성 방광염; 소아 관절염; 소아 당뇨병; 가와사키 증후군; 램버트 이튼 증후군; 백혈구파괴 혈관염; 편평 태선; 경화 태선; 목질 결막염; 선형 IgA 질환(LAD); 루프스(SLE); 라임병; 메니에르병; 현미경적 다발혈관염; 혼합 결합조직 질환; 무어렌 궤양; 무카-하베르만 병; 다발성 경화증; 중증 근무력증; 근육염; 기면증; 호중구 감소증; 안구 흉터 유사천포창; 골관절염; 재발 류마티스; 부신생물 대뇌 퇴행; 발작야간혈색뇨증; 목사관-터너 증후군; 중포도막염(말초 포도막염); 천포창; 말초 신경병증; 주변 정맥 뇌척수염; 악성 빈혈; POEMS 증후군; 결절다발동맥염; I, II & III 자가면역 다분비 증후군; 다발근육통증; 다발근육염; 심근경색 후 증후군; 심장주변절개 후 증후군; 프로제스테론 피부염; 원발 담관성 간경화; 건선; 건선 관절염; 특발성 폐 섬유증; 괴저농피증; 순수 적혈구 무형성; 레이노 현상; 반사 교감신경 이상; 라이터 증후군; 재발성 다발연골염; 하지불안 증후군; 류마티스성 발열; 류미티스성 관절염; 사르코이드증; 슈미트 증후군; 공막염; 피부 경화증; 쇼그렌 증후군; 정자 & 고환 자가면역; 근육강직 증후군; 아급성 세균 심내막염; 교감신경 안염; 다카야시 동맥염; 일시적 동맥염/거대 세포 동맥염; 혈소판감소자색반; 자가면역 갑상선 질환; 톨로사-헌트 증후군; 횡 척수염 & 괴사성 척수병증; 궤양성 결장염; 미분화 결합 조직 질환; 포도막염; 혈관염; 소포물집 피부염; 백반증; 및 베게너 육아종증이 포함된다. 특히 관심 있는 보다 통상적인 자가면역 질환은 (a) 결합 조직 질환, 예를 들어, 전신 홍반성 루프스, 류마티스성 관절염, 전신 경화증(경피증), 쇼그렌 증후군, (b) 신경근육 질환, 예를 들어, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 길랑-바레 증후군; (c) 내분비 질환, 예를 들어, 하시모토 갑상선염, 그레이브스 병, 인슐린-의존성(1형) 당뇨병, 및 (d) 위장병, 예를 들어, 염증성 장 질환(크론병 및 궤양성 결장염 포함), 및 (e) 다른 질환, 예를 들어, 혈관염 증후군, 혈액학적 자가면역 질환, 및 자가면역 피부 질환을 포함한다.

[0839] 자가면역 질환은 자가항체의 존재를 특징으로 할 수 있다. 자가항체는 숙주 표적 또는 항원, 예를 들어, 류마티스 인자(예를 들어, 류마티스성 관절염에서); 국소이성화효소(예를 들어, 경피증에서); 마이엘린 염기성 단백질(예를 들어, 다발성 경화증에서); 기저막 콜라겐 iv형 단백질(예를 들어, 굿패스처 증후군에서); 강글리오사이드(예를 들어, 길랑-바레 증후군에서); 혈소판(예를 들어, 만성 특발성 혈소판감소증에서); 평활근 액틴(예를 들어, 자가면역 간염에서); 수포성 유사 천포창 항원 1 및 2; 또한 반접착반 항원(예를 들어, 수포성 유사천포창에서)이라고도 칭함; 트랜스글루타미나제(예를 들어, 만성 소화장애증에서); 데스모제인 3(예를 들어, 심상천포창에서); p62 또는 sp100 또는 미토콘드리아(m2) 항원(예를 들어, 원발 담관성 간경화에서); 호중구 세포질 c-ANCA(예를 들어, 베게너 육아종증에서); 호중구 핵주위 p-ANCA(예를 들어, 결절 다발동맥염, 현미경적 다발혈관염, 척-스트라우스 증후군, 전신 혈관염(비-특이적)에서); 이중 가닥 DNA(예를 들어, 전신 홍반성 루프스에서); 엑소솜 복합체(예를 들어, 피부경화근육염에서); Ro 또는 La 항원(예를 들어, 전신 홍반성 루프스 및 신생아 심장블록, 또는 원발 쇼그렌 증후군에서); 스미스 항원(예를 들어, 전신 홍반성 루프스에서); 인지질 항원(예를 들어, 항인지질 증후군에서); SSA 또는 SSB 항원(예를 들어, 쇼그렌 증후군에서); 중심립(예를 들어, CREST 증후군에서); 미토콘드리아(예를 들어, 원발 담관성 간경화에서); 니코틴 아세틸콜린 수용체(예를 들어, 중증 근무력증에서); 전압 관문 칼슘 채널(예를 들어, 램버트-이튼 증후군에서); 갑상선 퍼옥시다제(예를 들어, 하시모토 갑상선염에서); TSH 수용체(예를 들어, 그레이브스 병에서); Hu 항원(예를 들어, 부신생물 대뇌 증후군에서); 전압-관문 칼륨 채널(예를 들어, 변연계 뇌염에서) 및 N-메틸-D-아스파르테이트 수용체(예를 들어, 뇌염에서)에 특이적으로 결합할 수 있다. 1종을 초과하는 유형의 자가항체가 면역학적 장애와 관련이 있을 수 있거나 그 반대의 경우도 마찬가지이며, 이 목록은 총 망라된 것은 아니다. 예를 들어, 류마티스 관절염에서 확인된 자가항원은 관절 관련 단백질, 예를 들어, II형 콜라겐, 인간 연골세포 당단백질 39, 및 프로테오글리칸; 및 열 충격 단백질, 시트룰린화된 필라그린, 면역글로불린, 글루코스-6-포스페이트 아이소머라제, p205 및 BiP를 포함한다.

[0840] 본 발명의 CD19 결합 분자에 의해 치료될 수 있는 자가면역 장애는 전신 홍반 루푸스(SLE), 쇼그렌 증후군, 피

부경화증, 류마티스성 관절염(RA), 연소성 특발성 관절염, 이식편 대 숙주 질환, 피부근육병, I형 진성 당뇨병, 하시모토 갑상선염, 그레이브병, 애디슨병, 셀리악병, 점막 면역과 관련된 장애, 과극성 장 질환(예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염), 악성 빈혈, 심상성 천포창, 백반증, 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 거대 세포 동맥염, 중증 근무력증, 다발성 경화증(MS)(예를 들어, 재발-완화형 MS(RRMS)), 사구체신염, 굿패스처 증후군, 수포성 유사천포창, 궤양성 대장염, 갈랑 바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 항인지질 증후군, 기면증, 사르코이드증, 및 베게너 육아종증을 포함한다.

[0841] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 전신 홍반 루푸스(SLE)를 치료하기 위해 사용된다.

[0842] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 쇼그렌 증후군을 치료하기 위해 사용된다.

[0843] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 피부경화증을 치료하기 위해 사용된다.

[0844] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 류마티스성 관절염(RA)을 치료하기 위해 사용된다.

[0845] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 연소성 특발성 관절염을 치료하기 위해 사용된다.

[0846] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 이식편 대 숙주 질환을 치료하기 위해 사용된다.

[0847] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 피부근육병을 치료하기 위해 사용된다.

[0848] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 I형 진성 당뇨병을 치료하기 위해 사용된다.

[0849] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 하시모토 갑상선염을 치료하기 위해 사용된다.

[0850] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 그레이브병을 치료하기 위해 사용된다.

[0851] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 애디슨병을 치료하기 위해 사용된다.

[0852] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 셀리악병을 치료하기 위해 사용된다.

[0853] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 크론병을 치료하기 위해 사용된다.

[0854] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 악성 빈혈을 치료하기 위해 사용된다.

[0855] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 심상성 천포창을 치료하기 위해 사용된다.

[0856] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 백반증을 치료하기 위해 사용된다.

[0857] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 자가면역 용혈성 빈혈을 치료하기 위해 사용된다.

[0858] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 특발성 혈소판감소성 자반병을 치료하기 위해 사용된다.

[0859] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 거대 세포 동맥염을 치료하기 위해 사용된다.

[0860] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 중증 근무력증을 치료하기 위해 사용된다.

[0861] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 다발성 경화증(MS)을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, MS는 재발-완화형 MS(RRMS)이다.

[0862] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 사구체신염을 치료하기 위해 사용된다.

[0863] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 굿패스처 증후군을 치료하기 위해 사용된다.

[0864] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 수포성 유사천포창을 치료하기 위해 사용된다.

[0865] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 궤양성 대장염을 치료하기 위해 사용된다.

[0866] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 갈랑 바레 증후군을 치료하기 위해 사용된다.

[0867] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증을 치료하기 위해 사용된다.

[0868] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 항인지질 증후군을 치료하기 위해 사용된다.

[0869] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 기면증을 치료하기 위해 사용된다.

[0870] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 사르코이드증을 치료하기 위해 사용된다.

[0871] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 베게너 육아종증을 치료하기 위해 사용된다.

[0872] CD19 발현과 관련된 다른 비암 관련 질환 및 장애의 예는 바이러스, 예를 들어, HIV 감염 및 진균, 예를 들어, *C. 네오포르만스(neoformans)* 감염을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0873] **7.17. 병용 요법**

[0874] 본 발명의 CD19 결합 분자는 다른 알려진 제제 및 치료와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, CD19 결합 분자는 수술, 화학요법, 항체, 방사선, 펩티드 백신, 스테로이드, 사이톡신, 프로테아솜 억제제, 면역조절 약물(예를 들어, IMiD), BH3 모방체, 사이토카인 치료제, 줄기 세포 이식 또는 임의의 이들의 조합과 조합되어 치료 요법에서 사용될 수 있다.

[0875] 편리함을 위해, CD19 결합 분자와 병용하여 사용되는 제제는 본 명세서에서 "추가의" 제제로 지칭된다.

[0876] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "병용하여" 투여된다는 것은 장애가 있는 대상체가 고통을 겪는 동안 두 가지(또는 그 초과)의 상이한 치료가 대상체에게 전달되는 것, 예를 들어, 대상체가 장애가 있는 것으로 진단된 후 및 장애가 치유되거나 제거되거나 다른 이유로 치료가 중단되기 전에 두 가지 이상의 치료가 전달됨을 의미한다. 일부 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 제2 전달이 시작될 때 여전히 일어나고 있는 중이어서, 투여 측면에서 중첩이 존재한다. 본 명세서에서 이를 "동시" 또는 "병행 전달"이라고도 한다. 예를 들어, 각각의 치료는 동시에 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 대상체에 투여될 수 있지만; 동시에 투여되지 않는 경우, 이들은 원하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여되어야 한다.

[0877] CD19 결합 분자 및 1종 이상의 추가의 제제는 동시에, 동일한 또는 별개의 조성물로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적 투여의 경우, CD19 결합 분자가 먼저 투여될 수 있고 추가 작용제가 두 번째로 투여될 수 있거나, 또는 투여의 순서가 바뀔 수 있다.

[0878] CD19 결합 분자 및 추가의 제제(들)는 임의의 적절한 형태로 그리고 임의의 적합한 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여 경로는 동일하다. 다른 실시형태에서, 투여 경로는 상이하다.

[0879] 다른 실시형태에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료된다.

[0880] 어느 경우의 일부 실시형태에서, 치료는 병용투여로 인해 더 효과적이다. 예를 들어, 제2 치료가 더욱 효과적이거나(예를 들어, 더 적은 제2 치료로 동등한 효과가 나타나거나), 제2 치료는 제2 치료가 제1 치료의 부재 하에 투여된 경우에 확인되는 것보다 더 큰 정도로 증상을 감소시키거나, 비슷한 상황이 제1 치료로 확인된다. 일부 실시형태에서, 전달은 증상의 감소, 또는 장애와 관련된 다른 파라미터가 다른 치료의 부재하에 전달된 하나의 치료에서 관찰되는 것보다 더 크도록 이루어진다. 2가지의 치료의 효과는 부분적으로 부가적이거나, 완전히 부가적이거나, 부가적인 것보다 클 수 있다. 전달은, 제2 치료가 전달될 때 이미 전달된 제1 치료의 효과가 여전히 검출 가능하도록 하는 것일 수 있다.

[0881] CD19 결합 분자 및/또는 추가의 제제는 활성 장애의 기간 동안, 또는 관해 또는 덜 활성인 질환의 기간 동안에 투여될 수 있다. CD19 결합 분자는 추가의 제제(들)에 의한 치료 전에, 추가의 제제(들)에 의한 치료와 병행하여, 추가의 제제(들)에 의한 치료 후에, 또는 장애의 관해 동안 투여될 수 있다.

[0882] 병용 투여될 때, CD19 결합 분자 및/또는 추가의 제제(들)는 개개로, 예를 들어, 단일요법으로서 사용되는 각각의 제제의 양 또는 투약량보다 더 높거나, 더 낮거나 또는 동일한 양 또는 용량으로 투여될 수 있다.

[0883] 본 발명의 병용 치료의 추가의 제제(들)는 대상체에게 동시에 투여될 수 있다. 용어 "병행하여"는 정확히 동일한 시간의 치료(예를 들어, 예방학적 또는 치료학적 제제)의 투여로 제한되지 않으며, 오히려 CD19 결합 분자를 포함하는 약제학적 조성물이 연속적으로, 그리고 이것이 다르게 투여되는 경우보다 증가된 이점을 제공하도록 추가의 치료(들)와 함께 작용할 수 있는 시간 간격 내에 투여된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 각각의 치료는 동시에 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 대상체에 투여될 수 있지만; 동시에 투여되지 않는 경우, 이들은 원하는 치료 효과 또는 예방 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여되어야 한다. 각각의 요법은 임의의 적절한 형태로, 임의의 적합한 경로에 의해 개별적으로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0884] CD19 결합 분자 및 추가의 제제(들)는 동일 또는 상이한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0885] CD19 결합 분자 및 추가의 제제(들)는 주기적으로 투여될 수 있다. 주기적 치료는 일정 기간 동안 제1 치료(예를 들어, 제1 예방제 또는 치료제)의 투여, 다음에 일정 기간 동안 제2 치료(예를 들어, 제2 예방제 또는 치료제)의 투여, 선택적으로, 이어서, 일정 기간 동안 제3 치료(예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여 등, 및 치

료 중 하나에 대한 내성 발생을 감소시키기 위한, 치료 중 하나의 부작용을 피하거나 감소시키기 위한 그리고/또는 치료의 효능을 개선시키기 위한, 이 순차적 투여의 반복을 수반한다.

[0886] 특정 실시형태에서, 하나 이상의 추가의 제제는 다른 항암제, 항알레르기제, 메스꺼움-억제제(또는 제토제), 진통제, 동결보존제 및 이들의 조합이다.

[0887] 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 항암제(예를 들어, 화학치료제)와 조합되어 사용될 수 있다. 예시적인 화학치료제는 안트라사이클린(예를 들어, 독소루비신(예를 들어, 리포좀 독소루비신)), 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈), 알킬화제(예를 들어, 사이클로포스파미드, 데카바진, 멜팔란, 이포스파미드, 테모졸로마이드), 면역 세포 항체(예를 들어, 알렘투주맙, 겜투주맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 다라투무맙, 엘로투주맙), 대사길항물질 (예를 들어, 엽산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 데아미나아제 억제제(예를 들어, 플루다라빈)), mTOR 억제제, TNFR 글루코코티코이드 유도 TNFR 관련 단백질(GITR) 작용제, 프로테아좀 억제제(예를 들어, 아클라시노마이신 A, 글리오톡신 또는 보르테조밉), 면역조절제, 예컨대 탈리도마이드 또는 탈리도마이드 유도체(예를 들어, 레날리도마이드, 포말리도마이드 또는 이버도마이드)를 비롯한 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항암제는 레날리도마이드이다.

[0888] 병용 요법에서의 사용을 위해 고려되는 일반적인 화학요법제는 아나스트로졸(Arimidex®), 비칼루타미드(Casodex®), 블레오마이신 설페이트(Blenoxane®), 부설판(Myleran®), 부설판 주사제(Busulfex®), 카페시타빈(Xeloda®), N4-펜톡시카르보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카르보플라틴(Paraplatin®), 카르무스틴(BiCNU®), 클로람부실(Leukeran®), 시스플라틴(Platinol®), 클라드리빈(Leustatin®), 시클로포스파미드(Cytoxan® 또는 Neosar®), 사이타라빈, 사이토신 아라비노시드(Cytosar-U®), 사이타라빈 리포솜 주사제(DepoCyt®), 다카르바진(DTIC-Dome®), 닥티노마이신(Actinomycin D, Cosmegan), 다우노루비신 하이드로클로라이드(Cerubidine®), 다우노루비신 시트레이트 리포솜 주사제(DaunoXome®), 덱사메타손, 도세탁셀(Taxotere®), 독소루비신 히드로클로라이드(Adriamycin®, Rubex®), 에토포시드(Vepesid®), 플루다라빈 포스페이트(Fludara®), 5-플루오로우라실(Adrucil®, Efudex®), 플루타미드(Eulexin®), 테자시티빈, 겜시타빈(디플루오로데옥시시티딘), 하이드록시우레아(Hydrea®), 아이다루비신(Idamycin®), 이포스파미드(IFEX®), 이리노테칸(Camptosar®), L-아스파라기나아제(ELSPAR®), 류코보린 칼슘, 멜팔란(Alkeran®), 6-머캅토퓨린(Purinethol®), 메토트렉세이트(Folex®), 미톡산트론(Novantrone®), 마일로타그, 파클리탁셀(Taxol®), 피닉스(Yttrium90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 카무스틴 임플란트가 있는 폴리페프로산 20(Gliadel®), 타목시펜 시트레이트(Nolvadex®), 테니포시드(Vumon®), 6-티오구아닌, 티오테파, 티라파자민(Tirazone®), 주사용 토포테칸 하이드로클로라이드(Hycamptin®), 빈블라스틴(Velban®), 빈크리스틴(Oncovin®), 및 비노렐빈(Navelbine®)을 포함한다.

[0889] 본 발명의 CD19 결합 분자와 조합하기 위한 특히 관심있는 항암제는 안트라사이클린; 알킬화제; 대사길항물질; 칼슘 의존성 포스파타제 칼시뉴린 또는 p70S6 키나제 FK506을 억제하거나 p70S6 키나제를 억제하는 약물; mTOR 억제제; 면역조절제; 안트라사이클린; 빈카 알칼로이드; 프로테아좀 억제제; GITR 작용제(예를 들어, GWN323); 단백질 티로신 포스파타제 억제제; CDK4 키나제 억제제; BTK 억제제; MKN 키나제 억제제; DGK 키나제 억제제; 암살상 바이러스; BH3 모방체; 및 사이토카인 치료제를 포함한다.

[0890] 예시적인 알킬화제는 비제한적으로 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 설포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠): 우라실 머스타드(Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), 클로르메틴(Mustargen®), 사이클로포스파미드(Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, RevimmuneTM), 이포스파미드(Mitoxana®), 멜팔란(Alkeran®), 클로람부실(Leukeran®), 피포브로만(Amedel®, 베르사이트(Vercyte)®), 트리에틸렌멜라민(Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), 트리에틸렌티오포스포르아민, 테모졸로미드(Temodar®), 티오테파(Thioplex®), 부설판(Busilvex®, Myleran®), 카르무스틴(BiCNU®), 로무스틴(CeeNU®), 스트렙토조신(Zanosar®), 및 다카르바진(DTIC-Dome®)을 포함한다. 추가의 예시적인 알킬화제는 제한 없이 옥살리플라틴(Eloxatin®); 테모졸로미드(Temodar® 및 Temodal®); 닥티노마이신(악티노마이신-D로도 알려짐, Cosmegen®); 멜팔란(L-PAM, L-사르콜리신 및 페닐알라닌 머스타드로도 알려짐, Alkeran®); 알트레타민(헥사메틸멜라민(HMM)으로도 알려짐, Hexalen®); 카르무스틴(BiCNU®); 벤다무스틴(트레안다(Treanda)®); 부설판(Busulfex)® 및 마일러란(Myleran)®); 카르보플라틴(파라플라틴(Paraplatin)®); 로무스틴(CCNU로도 알려짐, CeeNU®); 시스플라틴(CDDP로도 알려짐, Platinol® 및 Platinol®-AQ); 클로람부실(Leukeran®); 시클로포스파미드(Cytoxan® 및 Neosar®); 다카르바진(DTIC, DIC 및 이미다졸 카르복사미드로

도 알려짐, DTIC-Dome®); 알트레타민(헥사메틸멜라민(HMM)으로도 알려짐, Hexalen®); 이포스파미드(Ifex®); 프레드누무스틴; 프로카르바진(Matulane®); 메클로레타민(질소 머스타드, 무스틴 및 메클로로에타민 하이드로클로라이드로도 알려짐, Mustargen®); 스트렙토조신(Zanosar®); 티오테파(티오포스포아미드, TESPA 및 TSPA로도 알려짐, Thioplex®); 시클로포스파미드(Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, 프로사이톡스(Procytox®, Revimmune®); 및 벤다무스틴 HCl(Treanda®)을 포함한다.

[0891] 예시적인 mTOR 억제제는, 예를 들어, 템시롤리무스; 리다포롤리무스(이전에 데페롤리무스로서 알려짐, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-디하이드록시-19,30-디메톡시-15,17,21,23, 29,35-헥사메틸-2,3,10,14,20-펜타옥소-11,36-디옥사-4-아자트리사이클로[30.3.1.04,9] 헥사트리아콘타-16,24,26,28-테트라엔-12-일]프로필]-2-메톡시사이클로헥실 디메틸포스피네이트, 또한 AP23573 및 MK8669로도 알려져 있으며 PCT 공개 WO 03/064383에 기재되어 있음); 에베롤리무스(Afinitor® 또는 RAD001); 라파마이신(AY22989, Sirolimus®); 시마피모드(CAS 164301-51-3); 엠시롤리무스, (5-{2,4-비스[(3S)-3-메틸몰폴린-4-일]피리도[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-메톡시페닐)메탄올(AZD8055); 2-아미노-8-[트랜스-4-(2-히드록시에톡시)사이클로헥실]-6-(6-메톡시-3-피리딘일)-4-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(PF04691502, CAS 1013101-36-4); 및 N2-[1,4-디옥소-4-[[4-(4-옥소-8-페닐-4H-1-벤조피란-2-일)몰폴리늄-4-일]메톡시]부틸]-L-아르기닐글리실-L-α-아스파틸L-세린-(서열번호 757), 분자내염(SF1126, CAS 936487-67-1) 및 XL765를 포함한다.

[0892] 예시적인 면역조절자는, 예를 들어, 아푸투주맙(Roche®로부터 입수 가능함); 페그필그라스팀(Neulasta®); 레날리도미드(CC-5013, Revlimid®); IMID(예컨대, 탈리도미드(Thalomid®), 레날리도미드, 포말리도미드 및 에프레밀라스트), 악티미드(CC4047); 및 IRX-2(인터류킨 1, 인터류킨 2, 및 인터페론 γ를 포함한 인간 사이토카인의 혼합물, CAS 951209-71-5, IRX Therapeutics로부터 입수 가능함)을 포함한다.

[0893] 예시적인 안트라사이클린은, 예를 들어, 독소루비신(Adriamycin® 및 Rubex®); 블레오마이신(lenoxane®); 다우노루비신(다우노루비신 하이드로클로라이드, 다우노마이신, 및 루비도마이신 히드로클로라이드, Cerubidine®); 다우노루비신 리포좀(다우노루비신 시트레이트 리포좀, DaunoXome®); 미톡산트론(DHAD, Novantrone®); 에피루비신(Ellence™); 이다루비신(Idamycin®, Idamycin PFS®); 미토마이신 C(Mutamycin®); 겔다나마이신; 헤르비마이신; 라비도마이신; 및 데스아세틸라비도마이신을 포함한다.

[0894] 예시적인 빈카 알칼로이드는, 예를 들어, 비노렐빈 타르트레이트(Navelbine®), 빈크리스틴(Oncovin®), 및 빈데신(Eldisine®)); 빈블라스틴(빈블라스틴 설페이트, 빈카류코블라스틴 및 VLB, Alkaban-AQ® 및 Velban®으로도 공지됨); 및 비노렐빈(Navelbine®)을 포함한다.

[0895] 예시적인 프로테오솜 억제제는 보르테조밉(Velcade®); 카르필조밉(PX-171-007, (S)-4-메틸-N-((S)-1-(((S)-4-메틸-1-((R)-2-메틸옥시란-2-일)-1-옥소펜탄-2-일)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)-2-((S)-2-(2-모르폴리노아세트아미도)-4-페닐부탄아미도)-펜탄아미드); 마리조밉(NPI-0052); 익사조밉 시트레이트(MLN-9708); 델란조밉(CEP-18770); 및 O-메틸-N-[(2-메틸-5-티아졸릴)카르보닐]-L-세릴-O-메틸-N-[(1S)-2-[(2R)-2-메틸-2-옥시라닐]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]-L-세린아미드(ONX-0912)를 포함한다.

[0896] 예시적인 BH3 모방체는 베네토클락스, ABT-737 (4-{4-[(4'-클로로-2-바이페닐릴)메틸]-1-피페라지닐}-N-[(4-{[(2R)-4-(디메틸아미노)-1-(페닐설파닐)-2-부타닐]아미노}-3-니트로페닐)설포닐]벤즈아미드 및 나비토클락스(이전에 ABT-263)를 포함한다.

[0897] 예시적인 사이토카인 치료제는 인터류킨 2(IL-2) 및 인터페론-알파(IFN-알파)를 포함한다.

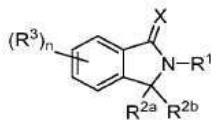
[0898] 특정 양태에서, 상이한 화학치료제의 "칵테일"이 추가의 제제(들)로서 투여된다.

[0899] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 화합물의 탈로마이드 정류의 구성원과 조합되어 사용될 수 있다. 탈리도마이드 종류의 화합물의 구성원은 레날리도마이드(CC-5013), 포말리도마이드(CC-4047 또는 ACTIMID), 탈리도마이드, 및 이의 염 및 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 탈리도마이드 종류의 화합물의 1개, 2개, 3개 이상의 구성원의 혼합물과 조합되어 사용된다. 탈리도마이드 유사체 및 탈리도마이드 유사체의 면역조절 특성은 문헌[Bodera and Stankiewicz, Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2011 Sep;5(3):192-6]에 기재되어 있다. 탈로마이드 유사체 및 E3 유비퀴틴의 구조 복합체는 문헌[Gandhi *et al.*, Br J Haematol. 2014 Mar;164(6):811-21]에 기재되어 있다. 탈로마이드 유사체에 의한 E3 유비퀴틴 리가제의 조절은 문헌[Fischer *et al.*, Nature. 2014 Aug 7;512(7512):49-53]에 기재되어 있다.

[0900] 일부 실시형태에서, 탈로마이드 종류의 화합물의 구성원은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가

능한 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 호변이성질체를 포함한다:

[0901] [화학식 I]

[0902] 

[0903] 상기 식에서,

[0904] X는 O 또는 S이고;

[0905] $R^1$은 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_2$-$C_6$ 알케닐, $C_2$-$C_6$ 알키닐, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 $R^4$로 선택적으로 치환되고;

[0906] 각각의 $R^{2a}$ 및 $R^{2b}$는 독립적으로 수소 또는 $C_1$-$C_6$ 알킬이거나; $R^{2a}$ 및 $R^{2b}$는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 카보닐기 또는 티오카보닐기를 형성하고;

[0907] $R^3$ 각각은 독립적으로 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_2$-$C_6$ 알케닐, $C_2$-$C_6$ 알키닐, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 할로, 시아노, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$, 또는 $-N(R^C)S(O)_xR^E$이고, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 헤테로알킬은 독립적으로 그리고 선택적으로 하나 이상의 $R^6$으로 치환되고;

[0908] 각각의 $R^4$는 독립적으로 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_2$-$C_6$ 알케닐, $C_2$-$C_6$ 알키닐, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 할로, 시아노, 옥소, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)S(O)_xR^E$, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 그리고 선택적으로 하나 이상의 $R^7$로 치환되고;

[0909] $R^A$, $R^B$, $R^C$, $R^D$, 및 $R^E$ 각각은 독립적으로 수소 또는 $C_1$-$C_6$ 알킬이고;

[0910] 각각의 $R^6$은 독립적으로 $C_1$-$C_6$ 알킬, 옥소, 시아노, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 각각의 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 그리고 선택적으로 그리고 선택적으로 하나 이상의 $R^8$로 치환되고;

[0911] 각각의 $R^7$은 독립적으로 할로, 옥소, 시아노, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, 또는 $-N(R^C)C(O)R^A$이고;

[0912] 각각의 $R^8$은 독립적으로 $C_1$-$C_6$ 알킬, 시아노, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, 또는 $-N(R^C)C(O)R^A$이고;

[0913] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0914] x는 0, 1 또는 2이다.

[0915] 일부 실시형태에서, X는 O이다.

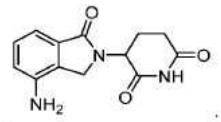
[0916] 일부 실시형태에서, $R^1$은 헤테로시클릴이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 6원의 헤테로사이클릴 또는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 질소-함유 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, $R^1$은 피페리디닐(예를 들어, 피페리딘-2,6-디오닐)이다.

[0917] 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{2a}$ 및 $R^{2b}$는 독립적으로 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{2a}$ 및 $R^{2b}$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카보닐기를 형성한다.

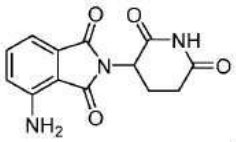
[0918] 일부 실시형태에서, $R^3$은 $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, $-N(R^C)(R^D)$ 또는 $-N(R^C)C(O)R^A$이다. 일부 실시형태에서, $R^3$은 $C_1$-$C_6$

헤테로알킬(예를 들어, $CH_2NHC(O)CH_2$-페닐-t-부틸), $-N(R^C)(R^D)$ (예를 들어, $NH_2$), 또는 $-N(R^C)C(O)R^A$(예를 들어, $NHC(O)CH_3$)이다.

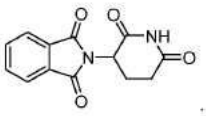
[0919] 일 실시형태에서, X는 O이다. 일 실시형태에서, $R^1$은 헤테로사이클릴(예를 들어, 피페리디닐-2,6-디오닐)이다. 일 실시형태에서, 각각의 $R^{2a}$ 및 $R^{2b}$는 독립적으로 수소이다. 일 실시형태에서, n은 1이다. 일 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^C)(R^D)$(예를 들어, $-NH_2$)이다. 일 실시형태에서, 화합물은 레날리도마이드, 예를 들어, 3-(4-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물은, 예를 들어, 하기 화학식에 따른 레날리도마이드이다:

[0920] 

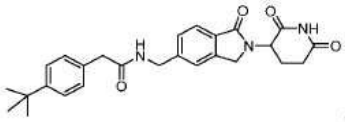
[0921] 일 실시형태에서, X는 O이다. 일 실시형태에서, $R^1$은 헤테로사이클릴(예를 들어, 피페리디닐-2,6-디오닐)이다. 일부 실시형태에서, $R^{2a}$ 및 $R^{2b}$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카보닐기를 형성한다. 일 실시형태에서, n은 1이다. 일 실시형태에서, $R^3$은 $-N(R^C)(R^D)$(예를 들어, $-NH_2$)이다. 일 실시형태에서, 화합물은 포말리도마이드, 예를 들어, 4-아미노-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물은, 예를 들어, 하기 화학식에 따른 포말리도마이드이다:

[0922] 

[0923] 일 실시형태에서, X는 O이다. 일 실시형태에서, $R^1$은 헤테로사이클릴(예를 들어, 피페리디닐-2,6-디오닐)이다. 일 실시형태에서, $R^{2a}$ 및 $R^{2b}$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카보닐기를 형성한다. 일 실시형태에서, n은 0이다. 일 실시형태에서, 화합물은 탈리도마이드, 예를 들어, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일 실시형태에서, 생성물은, 예를 들어, 하기 화학식에 따른 탈리도마이드이다:

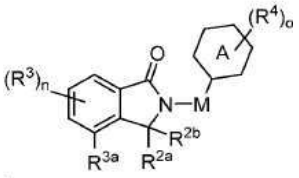
[0924] 

[0925] 일 실시형태에서, X는 O이다. 일 실시형태에서, $R^1$은 헤테로사이클릴(예를 들어, 피페리디닐-2,6-디오닐)이다. 일 실시형태에서, 각각의 $R^{2a}$ 및 $R^{2b}$는 독립적으로 수소이다. 일 실시형태에서, n은 1이다. 일 실시형태에서, $R^3$은 $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬(예를 들어, $CH_2NHC(O)CH_2$-페닐-t-부틸)이다. 일 실시형태에서, 화합물은 2-(4-(tert-부틸)페닐)-N-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)메틸)아세트아미드, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식에 도시된 바와 같은 구조를 갖는다:

[0926] 

[0927] 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 I-a의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 수화물 또는 호변이성질체이다:

[0928] [화학식 I-a]

[0929] 

[0930] 상기 식에서,

[0931] 고리 A는 카보사이클릴, 헤테로사이클릴 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들의 각각은 하나 이상의 $R^4$로 선택적으로 치환되고;

[0932] M은 존재하지 않거나, $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_2$-$C_6$ 알케닐, $C_2$-$C_6$ 알키닐, 또는 $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬이고, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 헤테로알킬은 하나 이상의 $R^4$로 선택적으로 치환되고;

[0933] 각각의 $R^{2a}$ 및 $R^{2b}$는 독립적으로 수소 또는 $C_1$-$C_6$ 알킬이거나; $R^{2a}$ 및 $R^{2b}$는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 카보닐기 또는 티오카보닐기를 형성하고;

[0934] $R^{3a}$은 수소 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_2$-$C_6$ 알케닐, $C_2$-$C_6$ 알키닐, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 할로, 시아노, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$, 또는 $-N(R^C)S(O)_xR^E$이고, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 헤테로알킬은 선택적으로 하나 이상의 $R^6$으로 치환되고;

[0935] $R^3$ 각각은 독립적으로 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_2$-$C_6$ 알케닐, $C_2$-$C_6$ 알키닐, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 할로, 시아노, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$, 또는 $-N(R^C)S(O)_xR^E$이고, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 헤테로알킬은 독립적으로 그리고 선택적으로 하나 이상의 $R^6$으로 치환되고;

[0936] 각각의 $R^4$는 독립적으로 $C_1$-$C_6$ 알킬, $C_2$-$C_6$ 알케닐, $C_2$-$C_6$ 알키닐, $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬, 할로, 시아노, 옥소, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)S(O)_xR^E$, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴은 독립적으로 그리고 선택적으로 하나 이상의 $R^7$로 치환되고;

[0937] $R^A$, $R^B$, $R^C$, $R^D$, 및 $R^E$ 각각은 독립적으로 수소 또는 $C_1$-$C_6$ 알킬이고;

[0938] 각각의 $R^6$은 독립적으로 $C_1$-$C_6$ 알킬, 옥소, 시아노, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 각각의 아릴 또는 헤테로아릴은 독립적으로 그리고 선택적으로 그리고 선택적으로 하나 이상의 $R^8$로 치환되고;

[0939] 각각의 $R^7$은 독립적으로 할로, 옥소, 시아노, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, 또는 $-N(R^C)C(O)R^A$이고;

[0940] 각각의 $R^8$은 독립적으로 $C_1$-$C_6$ 알킬, 시아노, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, 또는 $-N(R^C)C(O)R^A$이고;

[0941] n은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0942] o는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0943] x는 0, 1 또는 2이다.

[0944] 일부 실시형태에서, X는 O이다.

[0945] 일부 실시형태에서, M은 부재한다.

[0946] 일부 실시형태에서, 고리 A는 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 헤테로사이클릴 예를 들어, 6원 헤테로사이클릴 또는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 질소-함유 헤테로사이클릴이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 피페리디닐(예를 들어, 피페리딘-2,6-디오닐)이다.

[0947] 일부 실시형태에서, M은 부재하고, 고리 A는 헤테로사이클릴(예를 들어, 피페리디닐, 예를 들어, 피페리딘-2,6-디오닐)이다.

[0948] 일부 실시형태에서, 각각의 $R^{2a}$ 및 $R^{2b}$는 독립적으로 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{2a}$ 및 $R^{2b}$는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카보닐기를 형성한다.

[0949] 일부 실시형태에서, $R^{3a}$는 수소, $-N(R^C)(R^D)$ 또는 $-N(R^C)C(O)R^A$이다. 일부 실시형태에서, $R^{3a}$는 수소이다. 일부 실시형태에서, $R^{3a}$는 $-N(R^C)(R^D)$(예를 들어, $-NH_2$)이다. 일부 실시형태에서, $R^{3a}$는 $-N(R^C)C(O)R^A$(예를 들어, $NHC(O)CH_3$)이다.

[0950] 일부 실시형태에서, $R^3$은 $C_1$-$C_6$ 헤테로알킬 (예를 들어, $CH_2NHC(O)CH_2$-페닐-t-부틸)이다. 일부 실시형태에서, n은 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, n은 0이다. 일부 실시형태에서, n은 1이다.

[0951] 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함하거나, 하나 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 단일 키랄 중심을 포함하고, 입체이성질체, 예를 들어, R 입체이성질체 및 S 입체이성질체의 혼합물이다. 일부 실시형태에서, 혼합물은 R 입체이성질체 대 S 입체이성질체의 비, 예를 들어, 약 1:1 비의 R 입체이성질체 대 S 입체이성질체(즉, 라세미 혼합물)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혼합물은 약 51:49, 약 52: 48, 약 53:47, 약 54:46, 약 55:45, 약 60:40, 약 65:35, 약 70:30, 약 75:25, 약 80:20, 약 85:15, 약 90:10, 약 95:5, 또는 약 99:1의 R 입체이성질체 대 S 입체이성질체의 비를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혼합물은 약 51:49, 약 52: 48, 약 53:47, 약 54:46, 약 55:45, 약 60:40, 약 65:35, 약 70:30, 약 75:25, 약 80:20, 약 85:15, 약 90:10, 약 95:5, 또는 약 99:1의 S 입체이성질체 대 R 입체이성질체의 비를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물은 화학식 I 또는 화학식 I-a의 단일 입체이성질체, 예를 들어, 단일 R 입체이성질체 또는 단일 S 입체이성질체이다.

[0952] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 키나제 억제제와 조합하여 투여된다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 PI3-키나제 억제제, 예를 들어, CLR457, BGT226 또는 BYL719이다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 CDK4 억제제, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 CDK4 억제제, 예를 들어, CDK4/6 억제제, 예를 들어, 6-아세틸-8-사이클로펜틸-5-메틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온, 하이드로클로라이드(팔보시클립 또는 PD0332991로도 지칭됨) 등이다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 BTK 억제제, 예를 들어, 이브루티닙 등이다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 mTOR 억제제, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신, 라파마이신 유사체, OSI-027 등이다. mTOR 억제제는, 예를 들어, mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 mTORC1 억제제 및/또는 mTORC2 억제제일 수 있다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 MNK 억제제, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 MNK 억제제, 예를 들어, 4-아미노-5-(4-플루오로아닐리노)-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘 등이다. MNK 억제제는, 예를 들어, MNK1a, MNK1b, MNK2a 및/또는 MNK2b 억제제일 수 있다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 본 명세서에 기술된 이중 PI3K/mTOR 억제제, 예를 들어, PF-04695102 등이다. 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 DGK 억제제, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 DGK 억제제, 예컨대 DGKinh1(D5919) 또는 DGKinh2(D5794)이다.

[0953] 일 실시형태에서, 키나제 억제자는 이브루티닙(PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된 BTK 억제자이다. 일 실시형태에서, BTK 억제제는 인터류킨-2-유도성 키나제(ITK)의 키나제 활성을 감소시키지 않거나 억제하지 않고, GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; 및 LFM-A13으로부터 선택된다.

[0954] 일 실시형태에서, 키나제 억제제는 BTK 억제제, 예를 들어, 이브루티닙(PCI-32765)이다. 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 BTK 억제제(예를 들어, 이브루티닙)와 조합되어 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, CD19 결합 분자는 대상체(예를 들어, CLL, 외투 세포 림프종(MCL) 또는 소형 림프구성 림프종(SLL)을 갖는 대상체에게) 이브루티닙(PCI-32765라고도 칭함)과 조합하여 투여된다. 예를 들어, 대상체는 짧은 아암의 염색체 17에서 결실(del(17p), 예를 들어, 백혈병 세포에서)을 가질 수 있다. 다른 예에서, 대상체는 del(17p)을 갖지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 재발성 CLL 또는 SLL을 갖고, 예를 들어, 대상체는 이전에 암 치료를 투여받은 바

있다(예를 들어, 이전에 1종, 2종, 3종 또는 4종의 선행 암 치료를 투여받은 바 있음). 일부 실시형태에서, 대상체는 불응성 CLL 또는 SLL을 갖는다. 다른 실시형태에서, 대상체는 여포성 림프종, 예를 들어, 재발성 또는 불응성 여포성 림프종을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이브루티닙은 약 300 내지 600 mg/일(예를 들어, 약 300 내지 350, 350 내지 400, 400 내지 450, 450 내지 500, 500 내지 550 또는 550 내지 600 mg/일, 예를 들어, 약 420 mg/일 또는 약 560 mg/일)의 투여량으로, 예를 들어, 경구로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이브루티닙은 약 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg, 600 mg(예를 들어, 250 mg, 420 mg 또는 560 mg)의 용량으로 일정 기간 동안, 예를 들어, 매일 21일 사이클 동안, 또는 매일 28일 사이클 동안 투여된다. 일 실시형태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 이상의 사이클의 이브루티닙이 투여된다. 일부 실시형태에서, 이브루티닙은 리툭시맙과 조합하여 투여된다. 예를 들어, 문헌[Burger *et al.*, 2013. Ibrutinib In Combination With Rituximab (iR) Is Well Tolerated and Induces a High Rate Of Durable Remissions In Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): New, Updated Results Of a Phase II Trial In 40 Patients, Abstract 675 presented at 55th ASH Annual Meeting and Exposition, New Orleans, LA 7-10 Dec]을 참조한다. 이론에 얽매이지 않고, 이브루티닙의 첨가는 T 세포 증식 반응을 증진시키고, T 세포를 T-헬퍼-2(Th2)에서 T-헬퍼-1(Th1) 표현형으로 이동시킬 수 있는 것으로 생각된다. Th1 및 Th2는 헬퍼 T 세포의 표현형으로, Th1 대 Th2는 상이한 면역 반응 경로를 지시한다. Th1 표현형은, 예를 들어, 세포, 예컨대 세포내 병원체/바이러스 또는 암성 세포를 사멸시키거나 자가면역 반응을 영속시키는 전염증 반응과 관련된다. Th2 표현형은 호산구 축적 및 소염 반응과 관련된다.

[0955] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표피 성장 인자 수용체(EGFR)의 억제제와 조합하여 투여된다.

[0956] 일부 실시형태에서, EGFR 억제제는 (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드(화합물 A40) 또는 PCT 공보 WO 2013/184757에 개시된 화합물이다.

[0957] 일부 실시형태에서, EGFR 억제제, 예를 들어, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드(화합물 A40) 또는 PCT 공보 WO 2013/184757에 개시된 화합물은, 예를 들어, 일마다 150 내지 250 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, EGFR 억제제, 예를 들어, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드(화합물 A40) 또는 PCT 공보 WO 2013/184757에 개시된 화합물은 약 150, 200, 또는 250 mg, 또는 약 150 내지 200 또는 200 내지 250 mg의 용량으로 투여된다.

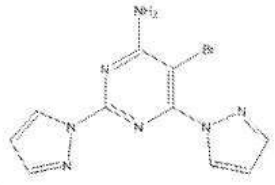
[0958] 일부 실시형태에서, EGFR 억제제, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드(화합물 A40), 또는 PCT 공보 WO 2013/184757에 개시된 화합물은 공유, 비가역적 티로신 키나제 억제제이다. 특정 실시형태에서, EGFR 억제제, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드(화합물 A40), 또는 PCT 공보 WO 2013/184757에 개시된 화합물은 활성화 EGFR 돌연변이(L858R, ex19del)를 억제한다. 다른 실시형태에서, EGFR 억제제, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드(화합물 A40), 또는 PCT 공보 WO 2013/184757에 개시된 화합물은 야생형(wt) EGFR을 억제하지 않거나 실질적으로 억제하지 않는다. 화합물 A40은 EGFR 돌연변이체 NSCLC 환자에서 효능을 나타냈다. 일부 실시형태에서, EGFR 억제제, (R,E)-N-(7-클로로-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-에노일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드(화합물 A40), 또는 PCT 공보 WO 2013/184757에 개시된 화합물은 또한 키나제의 TEC 패밀리에서 하나 이상의 키나제를 억제한다. Tec 패밀리 키나제는, 예를 들어, ITK, BMX, TEC, RLK 및 BTK를 포함하고, T 세포 수용체의 증식 및 케모카인 수용체 신호전달에서 중추적이다(Schwartzberg *et al.* (2005) Nat. Rev. Immunol. p. 284-95). 예를 들어, 화합물 A40은 1.3 nM의 생물학적 IC50으로 ITK를 억제할 수 있다. ITK는 Th2 세포의 생존에 중요한 효소이고, 이의 억제는 Th2 세포와 Th1 세포 사이의 균형을 이동시킨다.

[0959] 일부 실시형태에서, EGFR 억제제는 에를로티닙, 게피티닙, 세툭시맙, 파니투무맙, 네시투무맙, PF-00299804, 니모투주맙, 또는 RO5083945 중 하나 이상으로부터 선택된다.

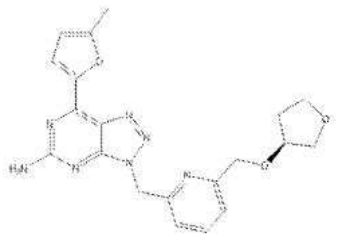
[0960] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 아데노신 A2A 수용체(A2AR) 길항제와 조합하여 투여된다. 예시적인 A2AR 길항제는, 예를 들어, PBF509(Palobiofarma/Novartis), CPI444/V81444(Corvus/Genentech), AZD4635/HTL-1071(AstraZeneca/Heptares), 비파데난트(Redox/Juno), GBV-2034(Globavir), AB928(Arcus Biosciences), 테오필린(Theophylline), 이스트라데필린(Istradefylline)(Kyowa Hakko Kogyo), 토자데난트(Tozadenant)/SYN-

115(Acorda), KW-6356(Kyowa Hakko Kogyo), ST-4206(Leadiant Biosciences), 프렐라데난트(Preladenant)/SCH 420814(Merck/Schering) 및 NIR178(Novartis)를 포함한다.

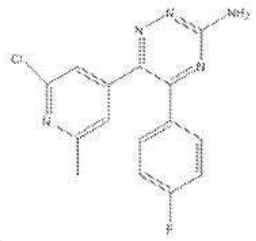
[0961] 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 PBF509이다. PBF509 및 다른 A2AR 길항제는 US 8,796,284 및 WO 2017/025918에 개시되어 있다. 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 5-브로모-2,6-디-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민이다. 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 하기 구조를 갖는다:

[0962] .

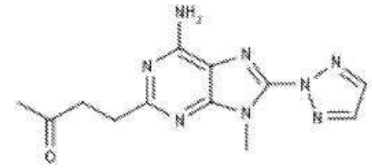
[0963] 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 CPI444/V81444이다. CPI-444 및 다른 A2AR 길항제는 WO 2009/156737에 개시되어 있다. 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 (*S*)-7-(5-메틸푸란-2-일)-3-((6-(((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민이다. 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 (*R*)-7-(5-메틸푸란-2-일)-3-((6-(((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민 또는 이의 라세미 화합물이다. 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 7-(5-메틸푸란-2-일)-3-((6-(((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)메틸)피리딘-2-일)메틸)-3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민이다. 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 하기 구조를 갖는다:

[0964] .

[0965] 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 AZD4635/HTL-1071이다. A2AR 길항제는 WO 2011/095625에 개시되어 있다. 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 6-(2-클로로-6-메틸피리딘-4-일)-5-(4-플루오로페닐)-1,2,4-트리아진-3-아민이다. 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 하기 구조를 갖는다:

[0966] .

[0967] 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 ST-4206(Leadiant Biosciences)이다. 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 미국 특허 제9,133,197호에 기재된 A2AR 길항제이다. 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 하기 구조를 갖는다:

[0968] .

[0969] 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 미국 특허 제8114845호, 미국 특허 제9029393호, 미국 특허 제20170015758호 또는 미국 특허 제20160129108호에 기재된 A2AR 길항제이다.

[0970] 특정 실시형태에서, A2AR 길항제는 이스트라데필린(CAS 등록 번호: 155270-99-8)이다. 이스트라데필린은 KW-6002 또는 8-[(E)-2-(3,4-디메톡시페닐)비닐]-1,3-디에틸-7-메틸-3,7-디하이드로-1H-퓨린-2,6-디온으로도 알려

져 있다. 이스트라데필린은, 예를 들어, 문헌[LeWitt *et al.* (2008) *Annals of Neurology* 63 (3): 295-302]에 개시되어 있다.

[0971] 특정 실시형태에서, A2aR 길항제는 토자데난트(Biotie)이다. 토자데난트는 SYN115 또는 4-히드록시-N-(4-메톡시-7-모르폴린-4-일-1,3-벤조티아졸-2-일)-4-메틸피페리딘-1-카르복스아미드로도 알려져 있다. 토자데난트는 A2a 수용체에서 내인성 아데노신의 효과를 차단하여, D2 수용체에서 도파민의 효과 강화 및 mGluR5 수용체에서 글루타메이트의 효과 억제를 일으킨다. 일부 실시형태에서, A2aR 길항제는 프렐라데난트(CAS 등록 번호: 377727-87-2)이다. 프렐라데난트는 SCH 420814 또는 2-(2-푸라닐)-7-[2-[4-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]-1-피페라지닐]에틸]7H-피라졸로[4,3-e][1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-5-아민으로도 알려져 있다. 프렐라데난트는 아데노신 A2A 수용체에서 강력하고 선택적인 길항제로 작용하는 약물로서 개발되었다.

[0972] 특정 실시형태에서, A2aR 길항제는 비파데난(vipadenan)이다. 비파데난은 BIIB014, V2006, 또는 3-[(4-아미노-3-메틸페닐)메틸]-7-(푸란-2-일)트리아졸로[4,5-d]피리미딘-5-아민으로도 알려져 있다.

[0973] 다른 예시적인 A2aR 길항제는 예컨대 ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412,348, SCH-442,416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943 또는 ZM-241,385를 포함한다.

[0974] 일부 실시형태에서, A2aR 길항제는 A2aR 경로 길항제(예를 들어, CD-73 억제제, 예를 들어, 항-CD73 항체)이며, MEDI9447이다. MEDI9447은 CD73에 특이적인 단클론성 항체이다. CD73에 의한 아데노신의 세포외 생산의 표적화는 아데노신의 면역억제 효과를 감소시킬 수 있다. MEDI9447은 CD73 엑토뉴클레오티다제 활성의 억제, AMP-매개 림프구 억제 완화, 및 동계 종양 성장의 억제와 같은 다양한 활성을 갖는 것으로 보고되었다. MEDI9447은 종양 미세환경 내의 골수 및 림프 침윤 백혈구 집단 둘 다에서 변화를 유도할 수 있다. 이러한 변화는, 예를 들어, CD8 효과기 세포 및 활성화된 대식세포의 증가뿐만 아니라 골수-유래 억제 세포(MCSC) 및 조절 T 림프구의 비율 감소를 포함한다.

[0975] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 CD20 억제제와 조합하여 투여된다.

[0976] 일 실시형태에서, CD20 억제제는 항-CD20 항체 또는 이의 단편이다. 일 실시형태에서, 항체는 단일특이성 항체이고 또 다른 실시형태에서 항체는 이중특이성 항체이다. 일 실시형태에서, CD20 억제제는 키메라 마우스/인간 단클론성 항체, 예를 들어, 리툭시맙이다. 일 실시형태에서, CD20 억제제는 인간 단클론성 항체, 예컨대 오파투무맙이다. 일 실시형태에서, CD20 억제제는 인간화 항체, 예컨대, 오크렐리주맙, 벨투주맙, 오비누투주맙, 오카라투주맙 또는 PRO131921(Genentech)이다. 일 실시형태에서, CD20 억제제는 항-CD20 항체의 일부를 포함하는 융합 단백질, 예컨대 TRU-015(Trubion Pharmaceuticals)이다.

[0977] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 CD22 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, CD22 억제제는 소분자 또는 항-CD22 항체 분자이다. 일부 실시형태에서, 항체는 제2 제제, 예컨대 화학치료제에 선택적으로 접합된 단일특이성 항체이다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 항체는 항-CD22 단클론성 항체-MMAE 접합체(예를 들어, DCDT2980S)이다. 일 실시형태에서, 항체는 항-CD22 항체의 scFv, 예를 들어, 항체 RFB4의 scFv이다. 이러한 scFv는 슈도모나스 외독소-A(예를 들어, BL22)의 전부 또는 이의 단편에 융합될 수 있다. 일 실시형태에서, 항체는 인간화 항-CD22 단클론성 항체(예를 들어, 에프라투주맙)이다. 일 실시형태에서, 항체 또는 이의 단편은 항-CD22 항체의 Fv 부분을 포함하고, 이는 선택적으로 슈도모나스 외독소-A의 전부 또는 이의 단편(예를 들어, 이의 38 KDa 단편)에 공유 융합된다(예를 들어, 목세투모맙 파수도톡스). 일 실시형태에서, 항-CD22 항체는 선택적으로 독소에 접합된 항-CD19/CD22 이중특이성 항체이다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 항-CD22 항체는 임의로 디프테리아 독소(DT)의 전부 또는 일부, 예를 들어, 디프테리아 독소(DT)의 처음 389개의 아미노산, DT 390, 예를 들어, 리간드-지시된 독소, 예컨대 DT2219ARL에 연결된 항-CD19/CD22 이중특이성 부분(예를 들어, 인간 CD19 및 CD22를 인식하는 2개의 scFv 리간드)을 포함한다. 다른 실시형태에서, 이중특이성 부분(예를 들어, 항-CD19/항-CD22)은 독소, 예컨대 탈글리코실화된 리신 A 사슬(예를 들어, 콤보톡스(Combotox))에 연결된다.

[0978] 일부 실시형태에서, CD22 억제제는 다중특이성 항체 분자, 예를 들어, 이중특이성 항체 분자, 예를 들어, CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이성 항체 분자이다. CD20 및 CD3에 결합하는 예시적인 이중특이성 항체 분자는 WO 2016086189 및 WO 2016182751에 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, CD20 및 CD3에 결합하는 이중특이성 항체 분자는 WO 2016086189의 도 74, 서열번호 323, 324 및 325에 개시된 바와 같은 XENP13676이다.

[0979] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 FCRL2 또는 FCRL5 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, FCRL2 또는 FCRL5 억제제는 항-FCRL2 항체 분자, 예를 들어, 이중특이성 항체 분자, 예를 들어, FCRL2 및 CD3에 결합하는 이중특이성 항체이다. 일부 실시형태에서, FCRL2 또는 FCRL5 억제제는 항-FCRL5 항체 분자, 예를

들어, 이중특이성 항체 분자, 예를 들어, FCRL5 및 CD3에 결합하는 이중특이성 항체이다.

[0980] 예시적인 항-FCRL5 항체 분자는 US20150098900, US20160368985, WO 2017096120에 개시되어 있다(예를 들어, WO 2017096120에 개시된 항체 ET200-001, ET200-002, ET200-003, ET200-006, ET200-007, ET200-008, ET200-009, ET200-010, ET200-011, ET200-012, ET200-013, ET200-014, ET200-015, ET200-016, ET200-017, ET200-018, ET200-019, ET200-020, ET200-021, ET200-022, ET200-023, ET200-024, ET200-025, ET200-026, ET200-027, ET200-028, ET200-029, ET200-030, ET200-031, ET200-032, ET200-033, ET200-034, ET200-035, ET200-037, ET200-038, ET200-039, ET200-040, ET200-041, ET200-042, ET200-043, ET200-044, ET200-045, ET200-069, ET200-078, ET200-079, ET200-081, ET200-097, ET200-098, ET200-099, ET200-100, ET200-101, ET200-102, ET200-103, ET200-104, ET200-105, ET200-106, ET200-107, ET200-108, ET200-109, ET200-110, ET200-111, ET200-112, ET200-113, ET200-114, ET200-115, ET200-116, ET200-117, ET200-118, ET200-119, ET200-120, ET200-121, ET200-122, ET200-123, ET200-125, ET200-005 및 ET200-124).

[0981] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 IL15/IL-15Ra 복합체와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 NIZ985(Novartis), ATL-803(Altor) 또는 CYP0150(Cytune)으로부터 선택된다.

[0982] 일부 실시형태에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 인간 IL-15Ra의 가용성 형태와 복합체화된 인간 IL-15를 포함한다. 복합체는 IL-15Ra의 가용성 형태에 공유 결합 또는 비공유 결합된 IL-15를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 인간 IL-15는 IL-15Ra의 가용성 형태에 비공유 결합된다. 특정 실시형태에서, 조성물의 인간 I1-15는 WO 2014/066527에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고, 인간 IL-15Ra의 가용성 형태는 WO 2014/066527에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 본 명세서에 기재된 분자는 WO 2007/084342에 기재된 벡터, 숙주 세포 및 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0983] 일부 실시형태에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 IL-15/IL-15Ra Fc 융합 단백질(IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc 가용성 복합체)인 ALT-803이다. ALT-803은 WO 2008/143794에 개시되어 있다.

[0984] 일부 실시형태에서, IL-15/IL-15Ra 복합체는 IL-15Ra의 스시(sushi) 도메인에 융합된 IL-15(CYP0150, Cytune)를 포함한다. IL-15Ra의 스시 도메인은 IL-15Ra의 신호 펩티드 이후의 첫 번째 시스테인 잔기에서 시작하여 신호 펩티드 이후의 네 번째 시스테인에서 종결되는 도메인을 지칭한다. IL-15Ra의 스시 도메인에 융합된 IL-15의 복합체는 WO 2007/04606 및 WO 2012/175222에 개시되어 있다.

[0985] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 PD-1 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 PDR001(Novartis), 니볼루맙(Bristol-Myers Squibb), 펨브롤리주맙(Merck & Co), 피딜리주맙(CureTech), MEDI0680(Medimmune), REGN2810(Regeneron), TSR-042(Tesaro), PF-06801591(Pfizer), BGB-A317(Beigene), BGB-108(Beigene), INCSHR1210(Incyte), 또는 AMP-224(Amplimmune)로부터 선택된다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 분자이다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 미국 특허 제2015/0210769호에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체 분자이다.

[0986] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 또는 OPDIVO®로도 알려져 있는 니볼루맙(Bristol-Myers Squibb)이다. 니볼루맙(클론 5C4) 및 다른 항-PD-1 항체는 미국 특허 8,008,449 및 WO 2006/121168에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 니볼루맙의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[0987] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 람브롤리주맙, MK-3475, MK03475, SCH-900475, 또는 KEYTRUDA®로도 알려져 있는 펨브롤리주맙(Merck & Co)이다. 펨브롤리주맙 및 다른 항-PD-1 항체는 문헌[Hamid, O. *et al.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44], US8,354,509 및 WO2009/114335에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 펨브롤리주맙의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[0988] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 CT-011로도 알려져 있는 피딜리주맙(CureTech)이다. 피딜리주맙 및 다른 항-PD-1 항체는 문헌[Rosenblatt, J. *et al.* (2011) *J Immunotherapy* 34(5): 409-18, US 7,695,715, US 7,332,582 및 US 8,686,119에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 피딜리주맙의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0989] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 AMP-514로도 알려져 있는 MEDI0680(Medimmune)이다. MEDI0680 및 다른

항-PD-1 항체는 US 9,205,148 및 WO 2012/145493에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 MEDI0680의 하나 이상의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0990] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 REGN2810(Regeneron)이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 REGN2810의 하나 이상의 CDR 서열(또는 종합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0991] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 PF-06801591(Pfizer)이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 PF-06801591의 하나 이상의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0992] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BGB-A317 또는 BGB-108(Beigene)이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 BGB-A317 또는 BGB-108의 하나 이상의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0993] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 INCSHR01210 또는 SHR-1210으로도 알려져 있는 INCSHR1210(Incyte)이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 INCSHR1210의 CDR 서열(또는 집합으로서 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[0994] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 ANB011로도 알려져 있는 TSR-042(Tesaro)이다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 TSR-042의 하나 이상의 CDR 서열(또는 종합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[0995] 추가의 알려진 항-PD-1 항체는, 예를 들어, WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8,735,553, US 7,488,802, US 8,927,697, US 8,993,731 및 US 9,102,727에 기재된 것을 포함한다.

[0996] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 본 명세서에 기재된 항-PD-1 항체 중 하나와 결합하기 위해 경쟁하고/하거나, PD-1 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항체이다.

[0997] 일 실시형태에서, PD-1 억제제는, 예를 들어, 미국 특허 제8,907,053호에 기재된 바와 같이 PD-1 신호전달 경로를 억제하는 펩티드이다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 면역접착소(예를 들어, 불변 영역(예를 들어, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 면역접착소)이다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는, 예를 들어, WO 2010/027827 및 WO 2011/066342에 개시된 AMP-224(B7-DCIg(Amplimmune)이다.

[0998] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표준 치료와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, PD-L1 억제제는 FAZ053(Novartis), 아테졸리주맙(Genentech/Roche), 아벨루맙(Merck Serono 및 Pfizer), 더발루맙(MedImmune/AstraZeneca), 또는 BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)로부터 선택된다.

[0999] 일 실시형태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체 분자이다. 일 실시형태에서, PD-L1 억제제는 미국 특허 제2016/0108123호에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자이다.

[1000] 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 MPDL3280A, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70, 또는 TECENTRIQ™로도 알려져 있는 아테졸리주맙(Genentech/Roche)이다. 아테졸리주맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 미국 특허 8,217,149에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 아테졸리주맙의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1001] 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 MSB0010718C로도 알려진 아벨루맙(Merck Serono and Pfizer)이다. 아벨루맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 WO 2013/079174에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 아벨루맙의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1002] 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 MEDI4736으로도 알려진 더발루맙(MedImmune/AstraZeneca)이다. 더발루맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 미국 특허 8,779,108에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 더발루맙의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1003] 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 MDX-1105 또는 12A4로도 알려져 있는 BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)이다. BMS-936559 및 다른 항-PD-L1 항체는 US 7,943,743 및 WO 2015/081158에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BMS-936559의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1004] 추가로 알려진 항-PD-L1 항체는, 예를 들어, WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8,168,179, US 8,552,154, US 8,460,927 및 US 9,175,082에 기재된 것들을 포함한다.

[1005] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 LAG-3 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, LAG-3 억제제는 LAG525(Novartis), BMS-986016(Bristol-Myers Squibb) 또는 TSR-033(Tesaro)으로부터 선택된다.

[1006] 일 실시형태에서, LAG-3 억제제는 항-LAG-3 항체 분자이다. 일 실시형태에서, LAG-3 억제제는 US 2015/0259420에 개시된 바와 같은 항-LAG-3 항체 분자이다.

[1007] 일 실시형태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 BMS986016으로도 알려져 있는 BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)이다. BMS-986016 및 다른 항-LAG-3 항체는 WO 2015/116539 및 US 9,505,839에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 BMS-986016의 CDR 서열(또는 종합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1008] 일 실시형태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 TSR-033(Tesaro)이다. 일 실시형태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 TSR-033의 하나 이상의 CDR 서열(또는 종합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다.

[1009] 일 실시형태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP731 또는 GSK2831781(GSK and Prima BioMed)이다. IMP731 및 다른 항-LAG-3 항체는 WO 2008/132601 및 US 9,244,059에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP731의 CDR 서열(또는 종합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 GSK2831781의 CDR 서열(또는 종합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1010] 추가로 알려진 항-LAG-3 항체는, 예를 들어, WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9,244,059, US 9,505,839에 기재된 것들을 포함한다.

[1011] 일 실시형태에서, 항-LAG-3 억제제는, 예를 들어, WO 2009/044273에 개시된 바와 같은 가용성 LAG-3 단백질, 예를 들어, IMP321(Prima BioMed)이다.

[1012] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 TIM-3 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, TIM-3 억제제는 MBG453(Novartis) 또는 TSR-022(Tesaro)이다.

[1013] 일 실시형태에서, TIM-3 억제제는 항-TIM-3 항체 분자이다. 일 실시형태에서, TIM-3 억제제는 US 2015/0218274에 개시된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자이다.

[1014] 일 실시형태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TSR-022(AnaptysBio/Tesaro)이다. 일 실시형태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TSR-022의 CDR 서열(또는 종합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 APE5137 또는 APE5121의 CDR 서열(또는 종합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다. APE5137, APE5121 및 다른 항-TIM-3 항체는 WO 2016/161270에 개시되어 있다.

[1015] 일 실시형태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 항체 클론 F38-2E2이다. 일 실시형태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 F38-2E2의 CDR 서열(또는 종합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[1016] 추가로 알려진 항-TIM-3 항체는, 예를 들어, WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8,552,156, US 8,841,418 및 US 9,163,087에 기재된 것들을 포함한다.

[1017] 일 실시형태에서, 항-TIM-3 항체는 본 명세서에 기재된 항-TIM-3 항체 중 하나와 동일한, TIM-3 상의 에피토프와 결합을 위해 경쟁하고/하거나 이에 결합하는 항체이다.

[1018] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 전환 성장 인자 베타(TGF-β) 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, TGF-β 억제제는 프레솔리무맙(CAS 등록 번호: 948564-73-6)이다. 프레솔리무맙은 GC1008로도 알려져 있다. 프레솔리무맙은 TGF-베타 이소형 1, 2, 및 3에 결합하고 이를 억제하는 인간 단클론성 항체이다. 프레솔리무맙은, 예를 들어, WO 2006/086469, US 8,383,780 및 US 8,591,901에 개시되어 있다.

[1019] 일부 실시형태에서, TGF-β 억제제는 XOMA 089이다. XOMA 089는 XPA.42.089로도 알려져 있다. XOMA 089는 TGF-베타 1 및 2 리간드에 결합하고 이를 중화하는 완전 인간 단클론성 항체이고, PCT 공보 WO 2012/167143에 개시되어 있다.

[1020] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 항-CD73 항체 분자와 조합하여 투여된다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 전체 항체 분자 또는 이의 항원 결합 단편이다. 소정의 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 CD73 단백질에 결합하고, CD73, 예를 들어, 인간 CD73의 활성을 감소, 예를 들어, 억제하거나 길항시킨다.

[1021] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2016/075099에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는, 예를 들어, WO2016/075099에 개시된 MEDI 9447이다. MEDI 9447의 대안적인 명칭은 클론 10.3 또는 73combo3을 포함한다. MEDI 9447은 CD73의 활성을 억제, 예를 들어, 길항시키는 IgG1 항체이다. MEDI 9447 및 다른 항-CD73 항체 분자는 또한 WO2016/075176 및 미국 특허 제2016/0129108에 개시되어 있다.

[1022] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 MEDI 9477의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 둘 다를 포함한다.

[1023] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2016/081748에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는, 예를 들어, WO2016/081748에 개시된 11F11이다. 11F11은 CD73의 활성을 억제, 예를 들어, 길항시키는 IgG2 항체이다. CD73.4 및 CD73.10과 같은 11F11로부터 유래된 항체; 11F11-1 및 11F11-2와 같은 11F11의 클론; 및 다른 항-CD73 항체 분자는 WO2016/081748 및 US 9,605,080에 개시되어 있다.

[1024] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 11F11-1 또는 11F11-2의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 둘 다를 포함한다.

[1025] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 US 9,605,080호에 개시된 항-CD73 항체이다.

[1026] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는, 예를 들어, US 9,605,080호에 개시된 CD73.4이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 CD73.4의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 이들 둘 다를 포함한다.

[1027] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는, 예를 들어, US 9,605,080호에 개시된 CD73.10이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 CD73.10의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 이들 둘 다를 포함한다.

[1028] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2009/0203538에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는, 예를 들어, WO2009/0203538에 개시된 067-213이다.

[1029] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 067-213의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 이들 둘 다를 포함한다.

[1030] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 미국 특허 제9,090,697호에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는, 예를 들어, US 제9,090,697호에 개시된 TY/23이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 TY/23의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 이들 둘 다를 포함한다.

[1031] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2016/055609에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2016/055609에 개시된 항-CD73 항체의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 이들 둘 다를 포함한다.

[1032] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2016/146818에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2016/146818에 개시된 항-CD73 항체의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 이들 둘 다를 포함한다.

[1033] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2004/079013에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2004/079013에 개시된 항-CD73 항체의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 이들 둘 다를 포함한다.

[1034] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2012/125850에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73

항체 분자는 WO2012/125850에 개시된 항-CD73 항체의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 이들 둘 다를 포함한다.

[1035] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2015/004400에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2015/004400에 개시된 항-CD73 항체의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 이들 둘 다를 포함한다.

[1036] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO2007/146968에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 WO 2007146968에 개시된 항-CD73 항체의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 이들 둘 다를 포함한다.

[1037] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 미국 특허 제2007/0042392호에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 미국 특허 제2007/0042392호에 개시된 항-CD73 항체의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 둘 다를 포함한다.

[1038] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 미국 특허 제2009/0138977호에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 미국 특허 제2009/0138977호에 개시된 항-CD73 항체의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 둘 다를 포함한다.

[1039] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 문헌[Flocke *et al.*, Eur J Cell Biol. 1992 Jun;58(1):62-70]에 개시된 항-CD73 항체이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 하기 문헌에 개시된 항-CD73 항체의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 이들 둘 다를 포함한다: 문헌[Flocke *et al.*, Eur J Cell Biol. 1992 Jun;58(1):62-70].

[1040] 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 문헌[Stagg *et al.*, PNAS. 2010 Jan 107(4): 1547-1552]에 개시된 항-CD73 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 문헌[Stagg *et al.*]에 개시된 바와 같은 TY/23 또는 TY11.8이다. 일 실시형태에서, 항-CD73 항체 분자는 문헌[Stagg *et al.*]에 개시된 항-CD73 항체의 중쇄 가변 도메인, 경쇄 가변 도메인, 또는 이들 둘 다를 포함한다.

[1041] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 인터류킨-17(IL-17) 억제제와 조합하여 투여된다.

[1042] 일부 실시형태에서, IL-17 억제제는 세쿠키누맙(CAS 등록 번호: 875356-43-7(중쇄) 및 875356-44-8(경쇄))이다. 세쿠키누맙은 AIN457 및 COSENTYX®로도 알려져 있다. 세쿠키누맙은 IL-17A에 특이적으로 결합하는 재조합 인간 단클론성 IgG1/κ 항체이다. 이것은 재조합 중국 햄스터 난소(CHO) 세포주에서 발현된다. 세쿠키누맙은 예컨대 WO 2006/013107, US 7,807,155, US 8,119,131, US 8,617,552 및 EP 1776142에 기재되어 있다.

[1043] 다른 실시형태에서, IL-17 억제제는 CJM112이다. CJM112는 XAB4로도 알려져 있다. CJM112는 IL-17A를 표적화하는 완전 인간 단클론성 항체(예를 들어, IgG1/κ 아이소타입의 것)이다. CJM112는, 예를 들어, WO 2014/122613에 개시되어 있다.

[1044] CJM112는 인간, 시노몰거스, 마우스 및 래트 IL-17A에 결합하고, 시험관내 및 생체내 이 사이토카인의 생물활성을 중화시킬 수 있다. IL-17 패밀리의 구성원인 IL-17A는 다수의 면역 매개 병태, 예를 들어, 건선 및 암에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 주요 전염증성 사이토카인이다(Witowski *et al.* (2004) Cell Mol. Life Sci. p. 567-79; Miossec and Kolls (2012) Nat. Rev. Drug Discov. p. 763-76).

[1045] 일부 실시형태에서, IL-17 억제제는 익세키주맙(CAS 등록 번호: 1143503-69-8)이다. 익세키주맙은 LY2439821로도 알려져 있다. 익세키주맙은 IL-17A를 표적화하는 인간화된 IgG4 단클론성 항체이다. 익세키주맙은 예컨대 WO 2007/070750, US 7,838,638 및 US 8,110,191에 기재되어 있다.

[1046] 일부 실시형태에서, IL-17 억제제는 브로달루맙(CAS 등록 번호: 1174395-19-7)이다. 브로달루맙은 AMG 827 또는 Am-14로도 알려져 있다. 브로달루맙은 인터류킨-17 수용체 A(IL-17RA)에 결합하고, 활성화 수용체로부터 Il-17을 방지한다. 브로달루맙은, 예를 들어, WO 2008/054603, US 7,767,206, US 7,786,284, US 7,833,527, US 7,939,070, US 8,435,518, US 8,545,842, US 8,790,648 및 US 9,073,999에 개시되어 있다.

[1047] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 인터류킨-1 베타(IL-1β) 억제제와 조합하여 투여된다.

[1048] 일부 실시형태에서, IL-1β 억제제는 카나키누맙이다. 카나키누맙은 ACZ885 또는 ILARIS®로도 알려져 있다. 카나키누맙은 인간 IL-1β의 생리활성을 중화시키는 인간 단클론성 IgG1/κ 항체이다. 카나키누맙은 예컨대 WO

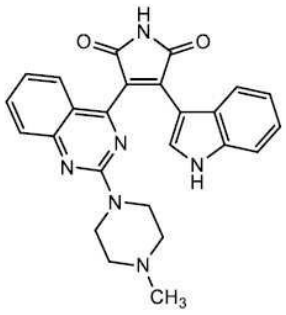
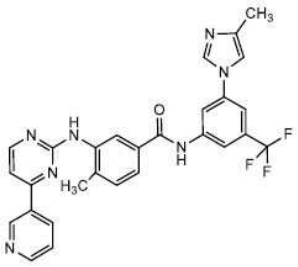
2002/16436, US 7,446,175 및 EP 1313769에 개시되어 있다.

[1049] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 CD32B 억제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, CD32B 억제제는 항-CD32B 항체 분자이다. 예시적인 항-CD32B 항체 분자는 미국 특허 제8187593호, 미국 특허 제8778339호, 미국 특허 제8802089호, 미국 특허 제20060073142호, 미국 특허 제20170198040호 및 미국 특허 제20130251706호에 개시되어 있다.

[1050] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표 18에 기재된 화합물 중 하나와 조합하여 투여된다.

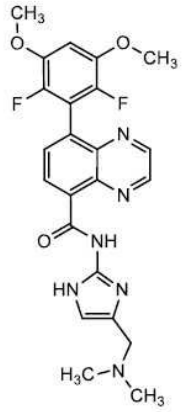
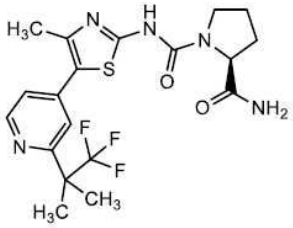
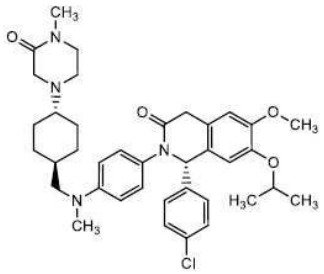
[1051] [표 18]

**표 18**

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A1 | 소트라스타우린 |  | EP 1682103<br>US 2007/142401<br>WO 2005/039549 |
| A2 | 닐로티닙 HCl 일수화물<br>TASIGNA® | <br>HCl • $H_2O$ | WO 2004/005281<br>US 7,169,791 |

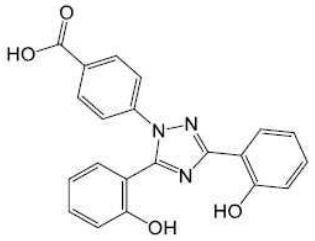
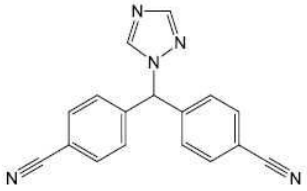
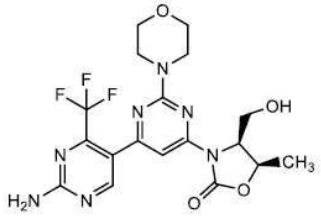
[1052]

[1053]

| 표 18 | | | |
|---|---|---|---|
| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
| A3 | |  | WO 2009/141386<br>US 2010/0105667 |
| A4 | |  | WO 2010/029082 |
| A5 | |  | WO 2011/076786 |

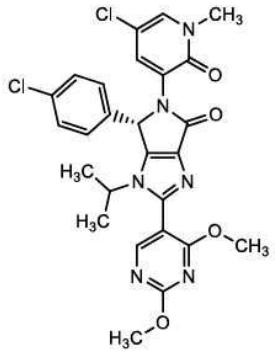
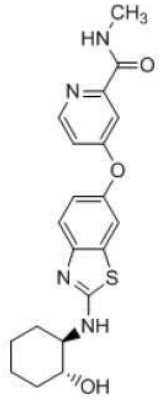
[1054]

표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A6 | 데페라시록스 EXJADE® |  | WO 1997/049395 |
| A7 | 레트로졸 FEMARA® |  | US 4,978,672 |
| A8 | |  | WO 2013/124826<br>US 2013/0225574 |

[1055]

표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A9 | |  | WO 2013/111105 |
| A10 | BLZ945 |  | WO 2007/121484 |

[1056]

표 18

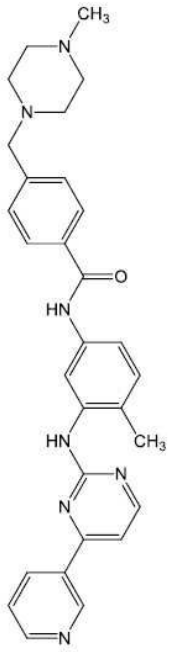
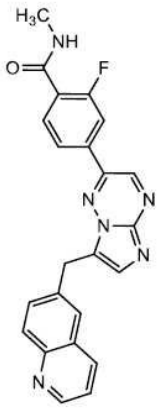
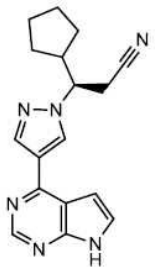
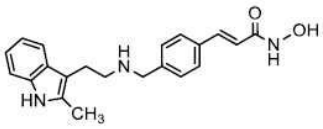
| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A11 | 이마티닙 메실레이트 GLEEVEC® |  메실레이트 | WO 1999/003854 |

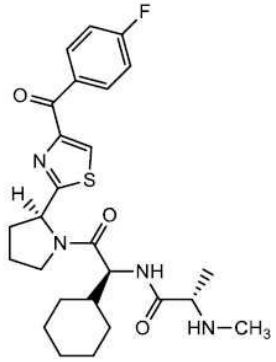
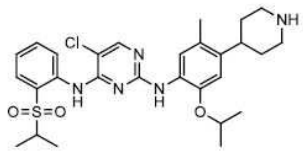
표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A12 | 카프마티닙 |  이염산염 | EP 2099447<br>US 7,767,675<br>US 8,420,645 |
| A13 | 룩솔리티닙 포스페이트 JAKAFI® |  H3PO4 | WO 2007/070514<br>EP 2474545<br>US 7,598,257<br>WO 2014/018632 |
| A14 | 파노비노스타트 |  | WO 2014/072493<br>WO 2002/022577<br>EP 1870399 |

[1057]

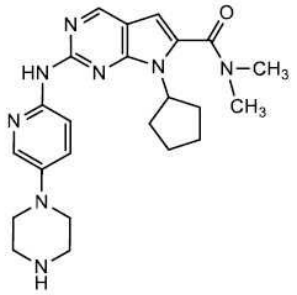
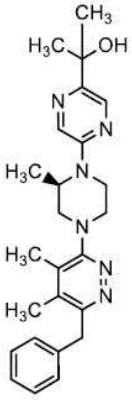
[1058]

표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A15 | 오실로드로스타트 |  | WO 2007/024945 |
| A16 | |  | WO 2008/016893<br>EP 2051990<br>US 8,546,336 |
| A17 | 세리티닙<br>ZYKADIA™ |  | WO 2008/073687<br>US 8,039,479 |

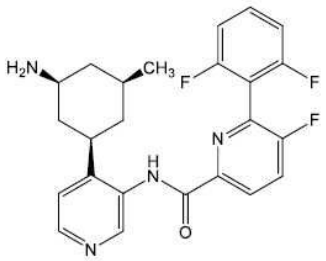
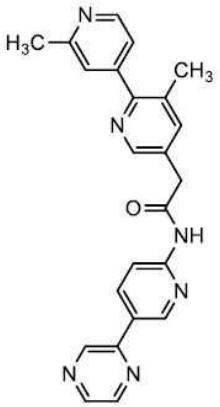
[1059]

표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A18 | 리보시클립<br>KISQALI® |  | US 8,415,355<br>US 8,685,980 |
| A19 | |  | WO 2010/007120 |
| A20 | | PRLR에 대한 인간 단클론성 항체 | US 7,867,493 |

[1060]

표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A21 | |  | WO 2010/026124<br>EP 2344474<br>US 2010/0056576<br>WO 2008/106692 |
| A22 | WNT974 |  | WO 2010/101849 |

[1061]

표 18

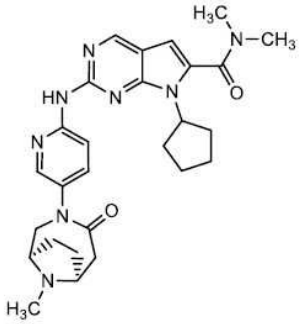
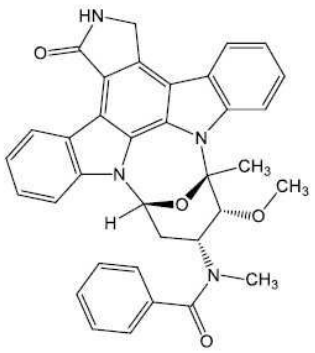
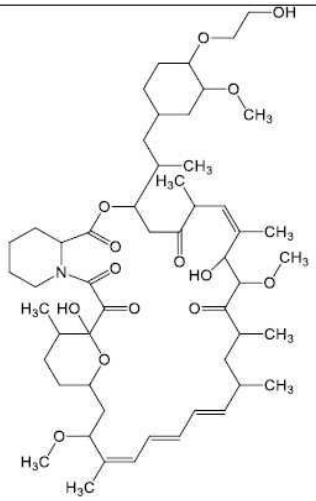
| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A23 | |  | WO 2011/101409 |
| A24 | | HER3 에 대한 인간 단클론 항체, 예를 들어 LJM716 | WO 2012/022814<br>EP 2606070<br>US 8,735,551 |
| A25 | | 항체 약물 접합체(ADC) | WO 2014/160160, 예를 들어 Ab: 12425(표 1, 단락 [00191] 참조)<br>링커: SMCC(단락 [00117] 참조)<br>페이로드: DM1(단락 [00111] 참조)<br>또한 청구항 29 참조 |
| A26 | | M-CSF 에 대한 단클론 항체 또는 Fab, 예를 들어 MCS110 | WO 2004/045532 |

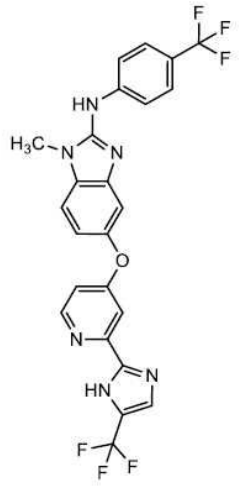
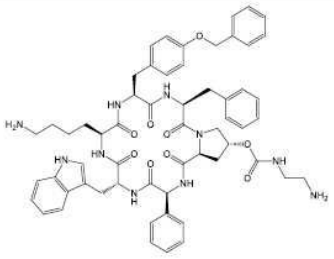
표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A27 | 미도스타우린 |  | WO 2003/037347<br>EP 1441737<br>US 2012/252785 |
| A28 | 에버롤리무스<br>AFINITOR® |  | WO 2014/085318 |

[1062]

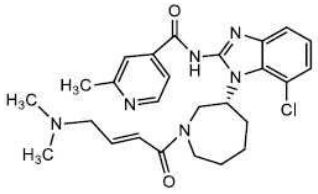
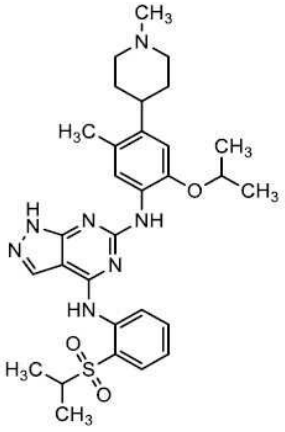
[1063]

표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A29 | |  | WO 2007/030377<br>US 7,482,367 |
| A30 | 파시레오티드 디아스파르테이트<br>SIGNIFOR® |  | US 7,473,761 |

[1064]

표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A31 | |  | WO 2013/184757 |
| A32 | |  | WO 2006/122806 |
| A33 | |  | WO 2008/073687<br>US 8,372,858 |

[1065]

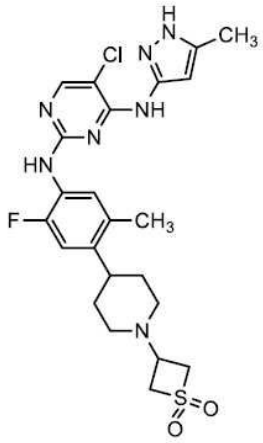
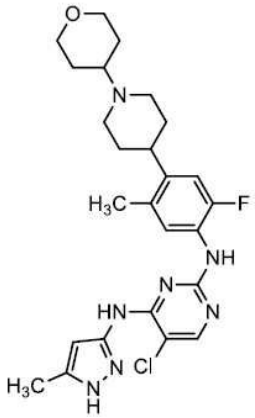
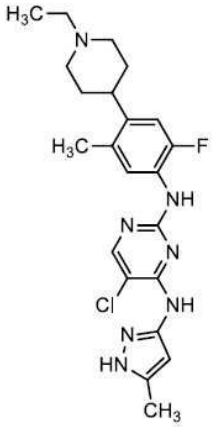
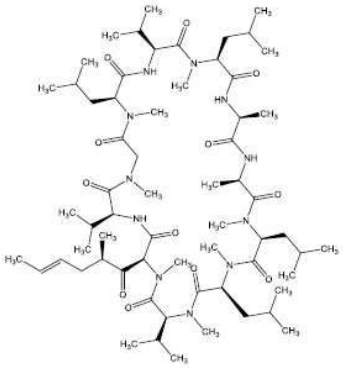
| 표 18 | | | |
|---|---|---|---|
| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
| A34 | |  | WO 2010/002655<br>US 8,519,129 |
| A35 | |  | WO 2010/002655<br>US 8,519,129 |

표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A36 | |  | WO 2010/002655 |
| A37 | 발스포다르 AMDRAY™ |  | EP296122 |

[1066]

[1067]

표 18

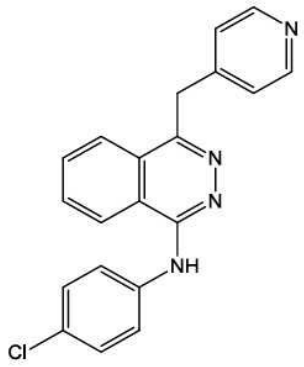
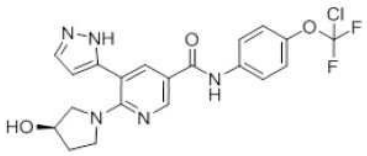
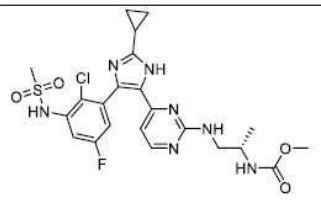
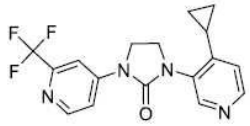
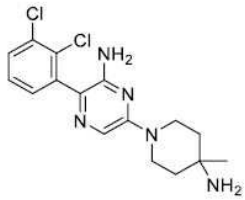
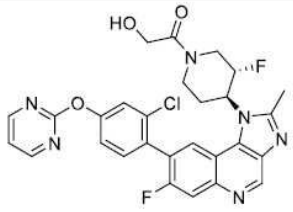
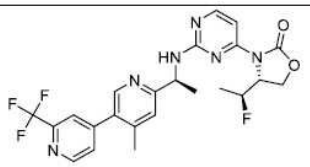
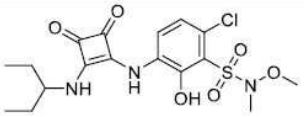
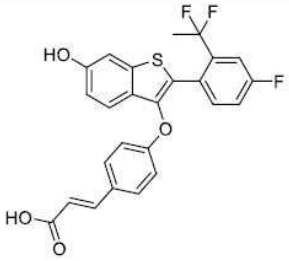
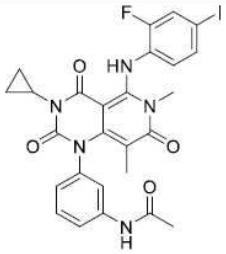
| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A38 | 바탈라닙 숙시네이트 |  숙시네이트 | WO98/35958 |
| A39 | | IDH 억제제, 예를 들어 IDH305 | WO2014/141104 |
| A40 | 애시미닙 | BCR-ABL 억제제  | WO2013/171639<br>WO2013/171640<br>WO2013/171641<br>WO2013/171642 |
| A41 | | cRAF 억제제 | WO2014/151616 |
| A42 | | ERK1/2 ATP 경쟁적 억제제 | WO2015/066188 |

표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A43 | |  | WO2011/023773 |
| A44 | |  | WO2012/149413 |
| A45 | SHP099 |  | WO2015/107493 |
| A46 | | 화학식 I 의 SHP2 억제제 | WO2015/107495 |
| A47 | |  | WO2015/022662 |

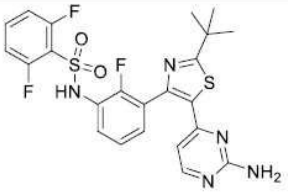
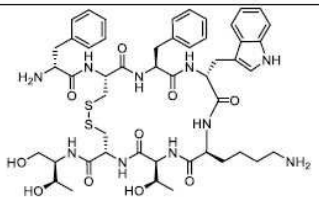
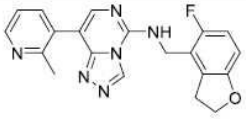
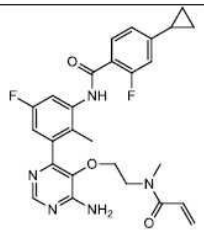
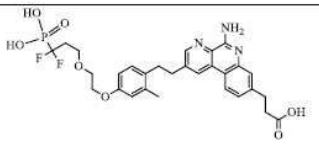
[1068]

표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A48 | |  | WO2014/141104 |
| A49 | |  또는 이의 콜린염 | WO2010/015613<br>WO 2013030803<br>US 7,989,497, |
| A50 | | 화학식 I 의 A2A 수용체 길항제 | WO 2017/025918<br>WO2011/121418<br>US 8,796,284 |
| A51 | |  | WO2014/130310 |
| A52 | 트라메티닙 |  | WO2005/121142<br>US 7,378,423 |

[1069]

표 18

| 화합물 지칭 | 일반 명칭 상표명 | 화합물 구조 | 특허/특허 출원 공보 |
|---|---|---|---|
| A53 | 다브라페닙 |  | WO 2009/137391<br>US 7,994,185 |
| A54 | 옥트레오티드 |  | US 4,395,403<br>EP 0 029 579 |
| A55 | |  | WO 2016/103155<br>US 9580437<br>EP 3237418 |
| A56 | |  | US 9,512,084<br>WO/2015/079417 |
| A57 | |  | WO2011/049677 |

[1070]

[1071] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 NIZ985, GITR 효능제, 예컨대 GWN323, PTK787, MBG453, mAb12425, CLR457, BGT226, BYL719, AMN107, ABL001, IDH305/LQS305, LJM716, MCS110, WNT974/LGK974, BLZ945, NIR178, QBM076, MBG453, CGS-20267, LHS534, LKG960, LDM099/SHP099, TNO155, LCL161, MAP855/LQN716, RAD001, LEJ511, LDK378, LOU064, LSZ102, LEQ506, RAF265/CHIR265, 카나키누맙, 게보키주맙, 아나킨라, 릴로나셉트, CGS-20267, PSC833, GGP-57148B, CGM097, HDM201, LBH589, PKC412, LHC165, MAK683, INC280, INC424, LJE704, LAG525 및 NIS793 중 하나 이상과 조합하여 투여된다.

[1072] 일부 실시형태에서, CD19 결합 분자는 표준 치료와 조합하여 투여된다.

[1073] 다발성 골수종 및 관련 질환의 표준 치료는 화학요법, 줄기 세포 이식(자가 또는 동종이계), 방사선 요법, 및 기타 약물 요법을 포함한다. 흔히 사용된 항골수종 약물은 알킬화제(예를 들어, 벤다무스틴, 사이클로포스파미드 및 멜팔란), 프로테아솜 억제제(예를 들어, 보르테조밉), 코티코스테로이드(예를 들어, 덱사메타손 및 프레드니손) 및 면역조절제(예를 들어, 탈로마이드 및 레날리도미드 또는 Revlimid®), 또는 임의의 이들의 조합을 포함한다. 비포스포네이트 약물은 또한 자주 골 손실을 방지하는 표준 항-MM 치료와 조합하여 투여된다. 65세 내지 70세 이상의 환자는 줄기 세포 이식의 후보가 아닐 것이다. 일부 경우에, 이중-자가유래 줄기 세포 이식은 제1 이식에 의한 준최적 반응을 갖는 60세 미만의 환자에 대한 옵션이다. 본 발명의 조성물 및 방법은 다발성 골수종에 대한 현재 처방된 치료 중 어느 하나와 조합하여 투여될 수 있다.

[1074] 호지킨 림프종은 일반적으로 방사선 요법, 화학요법, 또는 조혈 줄기 세포 이식으로 치료된다. 비호지킨 림프종을 위한 가장 일반적인 요법은 R-CHOP인데, 이는 네 개의 상이한 화학요법제(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레니솔론) 및 리툭시맙(Rituxan®))으로 이루어진다. NHL을 치료하기 위해 흔히 사용된 다른 치료법은 다른 화학치료제, 방사선 치료, 줄기 세포 이식(자가유래 또는 동종이계 골수 이식), 또는 생물학적 치

료법, 예컨대 면역치료를 포함한다. 생물학적 치료제의 다른 예는 리툭시맙(Rituxan®), 토시투모맙(Bexxar®), 에프라투주맙(LymphoCide®) 및 알렘투주맙(MabCampath®)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명의 조성물 및 방법은 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종에 대한 현재 처방된 치료 중 어느 하나와 조합하여 투여될 수 있다.

[1075] WM에 대한 표준 치료는 구체적으로 리툭시맙(Rituxan®)에 의한 화학요법으로 이루어진다. 다른 화학치료 약물, 예컨대 클로람부실(Leukeran®), 사이클로포스파미드(Neosar®), 플루다라빈(Fludara®), 클라드리빈(Leustatin®), 빈크리스틴, 및/또는 탈로마이드는 조합되어 사용될 수 있다. 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손은 또한 화학요법과 조합하여 투여될 수 있다. 혈장분리교환술 또는 혈장 교환은 혈액으로부터 파라단백질을 제거함으로써 일부 증상을 완화하도록 환자의 치료에 걸쳐 흔히 사용된다. 일부 경우에, 줄기 세포 이식은 일부 환자에 대한 옵션이다.

[1076] 본 발명의 CD19 결합 분자는 CD19 및 CD3에 결합하는 MBM을 포함한, 이러한 결합 분자의 투여와 연관된 부작용을 감소시키거나 완화하는 제제와 조합하여 투여될 수 있다. CD19와 CD3에 결합하는 MBM의 투여와 연관된 부작용은 사이토카인 방출증후군("CRS") 및 대식세포 활성화 증후군(MAS)으로도 불리는 혈구포식성 림프조직구증식증(HLH)을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. CRS의 증상에는 고열, 오심, 일시적 저혈압, 저산소증 등이 포함될 수 있다. CRS에는 임상적 체질 징후 및 증상, 예컨대 열, 피로, 식욕부진, 근육통, 관절통, 오심, 구토, 및 두통이 포함될 수 있다. CRS에는 임상적 피부 징후 및 증상, 예컨대 발진이 포함될 수 있다. CRS에는 임상적 위장관 징후 및 증상, 예컨대 오심, 구토 및 설사가 포함될 수 있다. CRS에는 임상적 호흡기 징후 및 증상, 예컨대 빈호흡 및 저산소혈증이 포함될 수 있다. CRS는 임상적 심혈관 징후 및 증상, 예컨대 빈맥, 넓어진 맥압, 저혈압, 심박출량 증가(조기) 및 잠재적으로 감소된 심박출량(후기)을 포함할 수 있다. CRS에는 임상적 응고 징후 및 증상, 예컨대 상승된 d-이량체, 저피브리노겐혈증이 출혈 여부와는 관계없이 포함될 수 있다. CRS에는 임상적 신장 징후 및 증상, 예컨대 질소혈증이 포함될 수 있다. CRS에는 임상적 간 징후 및 증상, 예컨대 트랜스아미니티스(transaminitis) 및 고빌리루빈혈증이 포함될 수 있다. CRS에는 임상적 신경학적 징후 및 증상, 예컨대 두통, 정신 상태 변화, 혼동, 섬망, 단어 찾기 장애(word finding difficulty) 또는 완전 실어증(frank aphasia), 환각, 진전, 운동거리조절이상(dymetria), 보행 이상(altered gait), 및 발작이 포함될 수 있다.

[1077] 따라서, 본 명세서에 기술된 방법은 CD19와 CD3에 결합하는 MBM을 대상체에게 투여하는 단계 및 MBM을 이용한 치료로부터 초래되는 상승된 수준의 가용성 인자를 관리하기 위하여 하나 이상의 제제를 추가로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체에서 상승되는 가용성 인자는 IFN-γ, TNFα, IL-2 및 IL-6 중 하나 이상이다. 일 실시형태에서, 대상체에서 상승되는 인자는 IL-1, GM-CSF, IL-10, IL-8, IL-5, 및 프랙트알킨 중 하나 이상이다. 따라서, 상기 부작용을 치료하기 위해 투여되는 제제는 이들 가용성 인자 중 하나 이상을 중화시키는 제제일 수 있다. 일 실시형태에서, 이들 가용성 형태 중 하나 이상을 중화시키는 제제는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 이러한 제제의 예에는 비제한적으로 스테로이드(예컨대, 코르티코스테로이드), TNFα의 억제제, 및 IL-1R의 억제제, 및 IL-6의 억제제가 포함된다. TNFα 억제제의 예는 인플릭시맙, 아달리무맙, 세르톨리주맙 페골, 및 골리무맙과 같은 항-TNFα 항체 분자이다. TNFα 억제제의 다른 예는 에타너셉트와 같은 융합 단백질이다. TNFα의 소분자 억제제는 잔틴 유도체(예를 들어, 펜톡시필린) 및 부프로피온을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. IL-6 억제제의 예는 토실리주맙(toc), 사릴루맙, 엘실리모맙, CNTO 328, ALD518/BMS-945429, CNTO 136, CPSI-2364, CDP6038, VX30, ARGX-109, FE301, 및 FM101과 같은 항-IL-6 항체 분자이다. 일 실시형태에서, 항-IL-6 항체 분자는 토실리주맙이다. IL-1R 기반 억제제의 일례는 아나킨라이다.

[1078] 일부 실시형태에서, 대상체는 특히 예를 들어, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손과 같은 코르티코스테로이드를 투여받는다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 CD19 결합 분자, 예를 들어, CD19 및 CD3과 결합하는 MBM의 투여 전에 베나드릴(Benadryl) 및 타이레놀(Tylenol)과 조합하여 코티코스테로이드, 예를 들어, 메틸프레드니솔론, 하이드로코티손이 투여된다.

[1079] 일부 실시형태에서, 대상체에게 예를 들어, 노르에피네프린, 도파민, 페닐에프린, 에피네프린, 바소프레신과 같은 혈관수축제 또는 임의의 이들의 조합이 투여된다.

[1080] 일 실시형태에서, 대상체는 해열제를 투여받을 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 진통제를 투여받을 수 있다.

[1081] **8. 실시예**

[1082] 아래의 실시예는 부분적으로 인간 CD19에 결합하고 시노몰거스(cyno) CD19와 교차 반응성인 신규한 CD19 결합제인 NEG218 및 NEG258의 확인, CD3와 맞물리는 이중특이성(BSP) 및 삼중특이성(TSP) 결합 분자로의 통합 및 TSP의 경우, CD2뿐만 아니라 BSP 및 TSP의 항종양 및 면역자극 활성의 광범위한 특성화에 관한 것이다.

[1083] 기능 분석에서 TSP, 특히 CD3hi TSP1은 상응하는 BSP와 비교하여 증진된 종양 세포 사멸 및 T 세포 활성화 및 증식을 보여준다. CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1은 둘 다 종양 보유 마우스에서 확립된 종양에 대해 효과적인 항종양 반응을 보여주지만, CD3hi TSP1에 의한 T 세포 활성화는 더 어리고 더 기능적인 표현형의 T 세포를 풍부하게 하는 데 특히 효과적이다. 추가로 CD3hi TSP1은 고갈된/말기 분화된 세포독성 T 세포인 CD28neg CD8-T 세포를 활성화하는 데 특히 효과적이다. 또한, CD3hi TSP1 처리된 T 세포는 반복적인 주입 시 표적 세포를 사멸시키는 능력을 더 잘 보유한다.

[1084] 전체적으로, 본 명세서에 제시된 이 증거는 특히 CD58 모이어티를 통한 CD2 공동 자극의 사용이 최적의 T 세포 활성화를 달성하고 고갈을 방지할 수 있는 방식으로 T 세포와 맞물릴 수 있는 CD19 결합 분자를 생성하여, 잠재적으로 보다 효과적이고 지속적인 항종양 반응을 초래함을 나타낸다.

[1085] TSP, 특히 CD3hi TSP1은, cyno CD19와 교차 반응하는 신규한 CD19 결합 도메인, CD2 결합 모이어티의 포함, T 세포 결합 모이어티의 특성 및 친화도(CD58 대 항-CD2 항체, CD3 결합 모이어티의 상대적으로 "높은" 또는 "중간" 친화도), 및 분자에서의 결합 모이어티의 입체형태(예를 들어, N 말단에서의 CD19)에 이르는 다양한 인자의 조합에 최적화되어 있으며, 이들 모두는 개별적으로 우수한 CD19 치료제를 가져올 것으로 예상되는 유리한 특성을 부여한다.

[1086] **8.1. 실시예 1: 노브-인투-홀 형식에서의 항-CD3-항-CD19 IgG1 이중특이성 및 삼중특이성 결합 분자의 생성**

[1087] **8.1.1. 실시예 1A: 초기 BBM 및 TBM 작제물**

[1088] CD3 ABM 및 CD19 ABM을 갖는 BBM(도 3a에 개략적으로 도시), 및 CD3 ABM, CD19 ABM 및 CD2 ABM을 갖는 TBM(도 3b에 개략적으로 도시)을 노브-인투-홀(KIH) 형식으로 제조하였다. 본 실시예의 각 BBM 및 TBM은 제1 절반 항체(도 3a 및 도 3b에 도시된 각 작제물의 좌측 절반으로서 개략적으로 도시) 및 제2 절반 항체(도 3a 및 도 3b에 도시된 각 작제물의 우측 절반으로서 개략적으로 도시)를 포함한다.

[1089] **8.1.1.1 재료 및 방법**

[1090] **8.1.1.1.1. BBM 및 TBM을 암호화하는 플라스미드**

[1091] 모든 작제물에 대한 플라스미드를 합성하고, 포유동물 세포에서의 발현을 위해 코돈 최적화하였다.

[1092] 각각의 이중특이성 작제물에 대해, 3개의 플라스미드를 합성하였다. 항-CD19 중쇄를 암호화하는 제1 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) 항-CD19 VH 도메인 및 (ii) 이종이합체화를 촉진하기 위한 홀에 대한 T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이 및 침묵화 돌연변이를 함유하는 불변 hIgG1 도메인을 포함하는 융합체로서 합성되었다. 경쇄를 암호화하는 제2 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) 항-CD19 VL 도메인 및 (ii) 불변 인간 카파 서열을 포함하는 융합체로서 합성되었다. 제1 및 제2 플라스미드에 의해 암호화된 단백질은 제1 절반 항체를 형성한다. 제2 절반 항체를 암호화하는 제3 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) 항-CD3 단일 사슬 가변 단편((하기 단락에서 정의되는) CD3hi로서 지정된 항-CD3 항체의 VH 및 VL 도메인을 가짐), (ii) 링커, 및 (iii) 이종이합체화를 촉진하기 위한 노브에 대한 T366W 돌연변이 및 침묵화 돌연변이를 함유하는 불변 hIgG1 도메인을 포함하는 융합체로서 합성되었다.

[1093] 각각의 삼중특이성 작제물에 대해, 3개의 플라스미드를 합성하였다. 항-CD19 중쇄를 암호화하는 제1 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) 불변 hIgG1 CH1 도메인에 융합된 항-CD19 VH 도메인, (ii) 링커, (iii) (상대 용어로) CD3에 대해 높은, 중간의, 또는 낮은 친화도를 갖고 (Biacore에 의해 측정 시 각각 16 nM, 30 nM, 또는 48 nm의 CD3에 대한 친화도를 갖는 항-CD3 항체로부터의) 본 명세서에서 CD3hi, CD3med 또는 CD3lo로 지칭되는 항-CD3 항체의 VH 및 VL 도메인이 있는 항-CD3 scFv, (iv) 제2 링커, 및 (v) 이종이합체화를 촉진하기 위한 홀에 대한 T366S, L368A, 및 Y407V 돌연변이 및 침묵화 돌연변이를 함유하는 hIgG1 Fc 도메인을 포함하는 융합체로서 합성되었다. 작제물 명칭에서 언급된 Biacore 친화도 값 및 상대 용어와 관련하여, 이들은 단지 식별 목적으로 사용되며 절대적인 친화도 값을 나타내려는 의도가 아님을 이해해야 한다. 경쇄를 암호화하는 제2 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) 항-CD19 VL 도메인 및 (ii) 불변 인간 카파 서열을 포함하는 융합체로서 합성되었다. 제1 및 제2 플라스미드에 의해 암호화된 단백질은 제1 절반 항체를 형성한다. 제2 절반 항체를 암호화하는 제3 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) CD58(CD58-6)의 IgV 도메인 및 (ii) 이

종이합체화를 촉진하기 위한 노브에 대한 T366W 돌연변이 및 침묵화 돌연변이를 함유하는 불변 hIgG1 도메인을 포함하는 융합체로서 합성되었다.

[1094] CD3hi TSP1(이것은 NEG258-기반 CD19 결합 아암을 가짐) 및 CD3hi TSP2(이것은 NEG218-기반 CD19 결합 아암을 가짐) 삼중특이성 작제물에 상응하는 대조군 작제물을 생산하였는데, 여기서 CD2 ABM을 달걀 리소자임에 대한 Vhh로 대체하였다(각각 명칭 CD3hi TSP1L 및 CD3hi TSP2L을 갖는 이러한 대조군 작제물).

[1095] 작제물의 성분에 대한 아미노산 서열은 표 19A-1(Fc 서열 없음) 및 표 19A-2(Fc 서열 있음)에 제시되어 있다.

[1096] [표 19A-1]

[1097]

**표 19A-1**
**아미노산 서열**

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3hi TSP1 | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 도시하지 않음) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPG QRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS | 758 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 도시하지 않음) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFR AFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKF FLYVLESGGGGS | 760 |

[1098]

**표 19A-1**
**아미노산 서열**

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3med TSP1 | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 도시하지 않음) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPG QRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYVSWFAHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPED EAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS | 761 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 도시하지 않음) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFR AFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKF FLYVLESGGGGS | 760 |
| CD3lo TSP1 | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 도시하지 않음) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPG QRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS | 762 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 도시하지 않음) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFR AFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKF FLYVLESGGGGS | 760 |
| CD3hi TSP2 | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 도시하지 않음) | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNWVRQMP GKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVDKSIGTAYMQW SSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS | 763 |

표 19A-1
아미노산 서열

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 764 |
| | 제 2 결합 항체(Fc 서열 도시하지않음) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFR AFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKF FLYVLESGGGGS | 760 |
| CD3hi TSP1L | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 도시하지 않음) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPG QRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS | 758 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 결합 항체(Fc 서열 도시하지않음) | DVQLQASGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTIGPYCMGWFRQAP GKEREGVAAINMGGGITYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLLMN SLEPEDTAIYYCAADSTIYASYYECGHGLSTGGYGYDSWGQGT QVTVSSGGGGS | 765 |
| CD3hi TSP2L | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 도시하지 않음) | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNWVRQMP GKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVDKSIGTAYMQW SSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGN SYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKP GQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPED EAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS | 763 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 764 |
| | 제 2 결합 항체(Fc 서열 도시하지않음) | DVQLQASGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTIGPYCMGWFRQAP GKEREGVAAINMGGGITYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLLMN SLEPEDTAIYYCAADSTIYASYYECGHGLSTGGYGYDSWGQGT QVTVSSGGGGS | 765 |

[1099]

표 19A-1
아미노산 서열

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | | | |
| CD3hi BSP1 - 2 아암 | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 도시하지 않음) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPG QRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSC | 766 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 결합 항체(Fc 서열 도시하지않음) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAS GKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPA RFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGT KLTVLGGGGS | 767 |
| CD3hi BSP2 - 2 아암 | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 도시하지 않음) | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNWVRQMP GKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVDKSIGTAYMQW SSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSC | 768 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQ APRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYF CQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 764 |
| | 제 2 결합 항체(Fc 서열 도시하지않음) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAS GKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPA RFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGT KLTVLGGGGS | 767 |

[1100]

[1101] 하기 표 19A-2는 Fc 서열을 포함한, 표 19A-1에 제시된 작제물의 전장 아미노산 서열을 나타낸다.

[1102] [표 19A-2]

[1103]

**표 19A-2**
아미노산 서열

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3hi TSP1 | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAE YFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1077 |
| | 제 1 절반 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEY EMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1078 |

[1104]

**표 19A-2**
아미노산 서열

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3med TSP1 | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAE YYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1079 |
| | 제 1 절반 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEY EMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1078 |

표 19A-2
아미노산 서열

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3lo TSP1 | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAE YFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1080 |
| | 제 1 절반 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEY EMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1078 |

[1105]

표 19A-2
아미노산 서열

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3hi TSP2 | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNW VRQMPGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSV DKSIGTAYMQWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGG TNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEY FCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAK GQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1081 |
| | 제 1 절반 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 764 |
| | 제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEY EMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1078 |

[1106]

표 19A-2
아미노산 서열

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3hi TSP1L | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSK YNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTE DTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIG GTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAE YFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1077 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 포함) | DVQLQASGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTIGPYCMG WFRQAPGKEREGVAAINMGGGITYYADSVKGRFTIS QDNAKNTVYLLMNSLEPEDTAIYYCAADSTIYASYYEC GHGLSTGGYGYDSWGQGTQVTVSSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSP GK | 1082 |

[1107]

표 19A-2
아미노산 서열

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3hi TSP2L | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNW VRQMPGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSV DKSIGTAYMQWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGG TNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEY FCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAK GQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1081 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 764 |
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 포함) | DVQLQASGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTIGPYCMG WFRQAPGKEREGVAAINMGGGITYYADSVKGRFTIS QDNAKNTVYLLMNSLEPEDTAIYYCAADSTIYASYYEC GHGLSTGGYGYDSWGQGTQVTVSSGGGGSDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSP GK | 1082 |

[1108]

표 19A-2
아미노산 서열

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3hi BSP1 - 2 아암 | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK | 1083 |
| | 제 1 절반 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMN WVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY VSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTS NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGS LLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGG TKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1084 |
| CD3hi BSP2 - 2 아암 | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNW VRQMPGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSV DKSIGTAYMQWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK | 1085 |
| | 제 1 절반 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVA | 764 |

[1109]

표 19A-2
아미노산 서열

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | | APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | |
| | 제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함) | EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMN WVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSY VSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTS NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGS LLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGG TKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1084 |

[1110]

[1111] 8.1.1.1.2. 발현 및 정제

[1112] BBM 및 TBM을 HEK293 세포에서 각 사슬의 공동 형질감염에 의해 일시적으로 발현시켰다. 간략하게, 1:3의 최종 DNA:PEI 비를 갖는 형질감염 시약으로서 PEI를 사용하여 중쇄 및 경쇄 플라스미드를 이용한 세포의 형질감염을 수행하였다. 200만 개 세포/㎖의 혈청 배지를 갖는 배양물의 형질감염을 위하여 배양물 리터당 1 ㎎의 플라스미드를 사용하였다. 5일의 발현 후에, 원심분리 및 여과를 통한 배지의 청징에 의해 BBM 및 TBM을 수확하였다. 1 ㎖ 수지/100 ㎖의 상청액을 사용한 항-CH1 친화도 배치 결합(CaptureSelect IgG-CH1 Affinity Matrix, ThermoFisher Scientific, 미국 매사추세츠 주 월섬 소재) 또는 단백질 A(rProteinA Sepharose, Fast flow, GE Healthcare, 스웨덴 웁살라 소재) 배치 결합을 통해 정제를 수행하였다. 단백질을 부드럽게 혼합하면서 최소 2시간 동안 결합시키고, 상청액을 중력 여과 칼럼에 로딩하였다. 수지를 20 내지 50 CV의 PBS로 세척하였다. BBM

및 TBM을 20 CV의 50 mM 시트르산염, 90 mM NaCl pH 3.2, 50 mM 수크로스로 용리시켰다. 용리된 BBM 및 TBM 분획을 1 M의 시트르산나트륨 50 mM의 수크로스를 사용하여 pH 5.5로 조정하였다. 응집체가 존재할 경우 최종 연마 단계로서 Hi Load 16/60 Superdex 200 등급 칼럼(GE Healthcare Life Sciences, 스웨덴 웁살라 소재)을 사용하여 분취용 크기 배제 크로마토그래피를 수행하였다. 발현된 BBM 및 TBM의 단백질의 정체가 1차 아미노산 서열에 대해 예측된 질량과 일치하는지 확인하기 위하여, 단백질을 질량 분석법과 결합된 고성능 액체 크로마토그래피로 분석하였다.

[1113] **8.1.1.1.3. CD3 친화도 측정**

[1114] CD3에 대한 CD3hi, CD3med 및 CD3lo mAb의 친화도를 Biacore T200 시스템을 사용하여 25℃에서 결정하였다. 간략하게, 항-hFc IgG1을 CM5 칩에 고정시켰다. CD3-Fc를 포획(HBS-EP+ 완충액 중 1 ㎍/㎖, 유속 50 ㎕/분, 주입 시간 30초)한 후, HBS-EP+ 완충액 중 상이한 항체의 1:2 희석 계열의 연속적인 주입에 의해 동력학 데이터를 획득하였다.

[1115] 데이터는 Biacore T200 평가 소프트웨어 버전 1.0을 사용하여 평가하였다. 원시 데이터는 이중 참조되었다. 즉, 측정 플로우 셀의 반응을 기준 플로우 셀의 반응에 대해 보정하였고, 제2 단계에서 블랭크 주입의 반응을 차감하였다. 마지막으로, 1:1 결합 모델을 적용하여 센서그램을 피팅하여 운동 속도 상수 및 해리 평형 상수를 계산하였다. $R_{max}$는 로컬로 설정하였다. 각 실행에 대해 개별적으로 데이터를 처리하였다.

[1116] **8.1.2. 실시예 1B: 추가의 BBM 및 TBM 작제물**

[1117] CD3 ABM 및 CD19 ABM을 갖는 1개 아암의 BBM(CD3hi BSP1, 도 3의 C에 개략적으로 도시) 및 CD3hi TSP1에 상응하지만, CD19 결합 아암 대신 리소자임 결합 아암이 있는 TBM(CD3hi TSP1C)을 제조하였다. CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C 작제물의 아미노산 서열은 표 19B에 제시되어 있다.

[1118] [표 19B]

[1119]

**표 19B**
**아미노산 서열**

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| **CD3hi BSP1** | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQM NSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGT VTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRA PWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK | 1077 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ | 759 |

표 19B
아미노산 서열

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | | ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC | |
| | 제 2 절반 항체(Fc 서열 포함) | DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1102 |
| **CD3hi TSP1C** | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWSWIR QSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKN QFSLQLNSVTPEDTAVYYCARLDHRYHEDTVYPGMDVWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW VRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAP RGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPP SREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK | 1100 |
| | 제 1 절반 항체 경쇄 | DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLPAYTVTWYQQKPG QAPVLVIYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAED EADYYCASWDPSSGVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS | 1101 |
| | 제 2 절반 항체(Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNIT DTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLS PGK | 1078 |

[1120]

[1121] 추가로, CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1, 및 CD3hi TSP1C 작제물을 각각 표 19A-2(CD3med TSP1 및 CD3hi TSP1의 경우) 또는 표 19B(CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C의 경우)에 제시된 작제물에 대한 제2 절반 항체 서열과 Fc 서열에서 하나의 아미노산이 상이한 제2 절반 항체 서열을 갖는 제2 버전으로 제조하였다. 구체적으로, 표 19A-2 및 표 19B의 제2 절반 항체 서열은 아르기닌 잔기를 갖고, 제2 버전은 히스티딘 잔기를 갖는다. 아르기닌 잔기는 단백질 A 결합을 통한 정제를 용이하게 하기 위하여 작제물에 포함되었다. 표 19A-2 및 표 19B에 제시된 작제물의 버전은 본 명세서에서 "R 변이체"로 지칭되고, 하기 표 19C에 제시된 작제물의 버전은 본 명세서에서 "H 변이체"로 지칭된다. 작제물의 R 변이체의 기능적 활성은 이의 H 변이체의 기능적 활성과 크게 다르지 않다고 여겨진다. CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1, 및 CD3hi TSP1C의 H 변이체를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 표 19D에 제시되어 있다.

[1122] [표 19C]

표 19C
아미노산 서열 (H 변이체)

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3hi TSP1 (H 변이체) | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTN KRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWY SNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK | 1077 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNIT DTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK | 1086 |

[1123]

표 19C
아미노산 서열 (H 변이체)

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3med TSP1 (H 변이체) | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGT NKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCAL WYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEM TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK | 1079 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNIT DTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK | 1086 |
| CD3hi BSP1 (H 변이체) | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQ APGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGK GLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQ MNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTN KRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWY SNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK | 1077 |

[1124]

[1125]

표 19C
아미노산 서열 (H 변이체)

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | 제 1 절반 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC | 759 |
| | 제 2 절반 항체(Fc 서열 포함) | DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1099 |
| CD3hi TSP1C (H 변이체) | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWSWIR QSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKN QFSLQLNSVTPEDTAVYYCARLDHRYHEDTVYPGMDVWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW VRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQE PSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAP RGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK | 1100 |
| | 제 1 절반 항체 경쇄 | DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLPAYTVTWYQQKPG QAPVLVIYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAED EADYYCASWDPSSGVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS | 1101 |
| | 제 2 절반 항체(Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNIT DTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK | |

[1126] [표 19D]

표 19D
뉴클레오티드 서열 (H 변이체 )

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| CD3hi TSP1 (H 변이체) | 제 1 절반 항체 중쇄 (신호 펩티드 서열 포함) | ATGCCACTGCTGCTTCTACTGCCACTCCTGTGGGCAGGA<br>GCACTGGCCCAAGTGCAACTGGTGCAGTCCGGTGCCGA<br>AGTGAAGAAGCCCGGTGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAA<br>GGCGTCGGGATACACGTTCACCACTTACTGGATTCAGTG<br>GGTCAGACAGGCCCCGGGACAGAGACTGGAGTGGATGG<br>GAGCCGTGTACCCCGGAGATGCAGACACTCGCTACACCC<br>AGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTTTGACCGCCGACAGAA<br>GCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTTTCATCCCTCCGGA<br>GCGAGGATACTGCCGTATACTATTGCGGAAGGGATGCCG<br>GCCTGGAATACTATGCCCTCGACTACTGGGGACAGGGGA<br>CCCTCGTGACTGTGTCCAGCGCGAGCACCAAGGGCCCC<br>AGCGTGTTCCCGCTGGCCCCATCATCCAAGTCCACCTCG<br>GGAGGGACTGCTGCGCTCGGTTGCCTTGTGAAGGACTAC<br>TTCCCCGAGCCCGTGACTGTGTCGTGGAACAGCGGGGC<br>TCTGACCAGCGGGGTTCACACCTTTCCCGCCGTGCTGCA<br>GTCCTCGGGACTCTACAGCCTGTCCTCCGTGGTCACGGT<br>CCCGTCGTCGTCGCTGGGGACCCAGACCTACATTTGCAA<br>CGTGAACCACAAACCCTCCAACACAAAAGTGGACAAAAG<br>GGTGGAACCTAAGTCCTGTGGAGGGGGTGGATCAGGCG<br>GAGGAGGATCGGAAGTCCAGCTCGTCGAATCAGGGGGA<br>GGGCTTGTGCAACCAGGAGGCTCCCTCAAGCTGTCTTGC<br>GCAGCGTCCGGTTTCACTTTCAACACTTATGCGATGAATT<br>GGGTCCGCCAAGCCAGTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC<br>GGACGGATCAGATCCAAGTACAACAACTACGCGACATAC<br>TACGCCGACTCCGTGAAGGATCGCTTCACCATCAGCCGG<br>GATGACTCCAAGAGCACCTTGTACCTCCAAATGAACAGC<br>CTTAAGACCGAGGACACTGCGGTGTACTACTGCGTGAGA<br>CACGGCAACTTCGGAAACTCCTACGTGTCCTGGTTCGCC<br>TACTGGGGACAGGGCACCCTTGTCACTGTGTCAAGCGGA<br>GGCGGTGGTTCGGGTGGCGGAGGTTCCGGAGGAGGAG<br>GTTCGGGCGGTGGTGGATCACAGGCCGTCGTGACTCAG<br>GAACCATCCCTGACTGTGTCCCCCGGTGGAACCGTGACC<br>CTCACCTGTCGCTCCTCAACCGGAGCCGTGACCACCTCC<br>AACTACGCTAATTGGGTGCAGCAGAAGCCAGGACAAGCC<br>CCACGGGGACTGATTGGGGGCACCAACAAGAGGGCTCC<br>TTGGACCCCAGCCCGCTTCTCGGGCTCCCTGTTGGGCGA<br>CAAGGCCGCTCTGACCCTGTCCGGTGCACAGCCGGAGG<br>ATGAAGCCGAATACTTCTGCGCGCTGTGGTACTCCAACC<br>TCTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACTGTGTTG<br>GGAGGAGGGGGGAGTGACAAGACTCACACGTGTCCGCC<br>TTGCCCAGCACCCGAGCTACTGGGAGGACCGAGCGTGT<br>TCCTGTTTCCCCCGAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCT<br>CCCGCACTCCTGAAGTGACTTGCGTGGTGGTGGCAGTGT<br>CCCACGAGGACCCGGAAGTCAAGTTTAATTGGTACGTGG<br>ATGGCGTGGAGGTGCACAACGCAAAGACCAAGCCTCGC<br>GAGGAGCAGTACGCCAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGT<br>CCTGACGGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGGAAGG<br>AGTACAAGTGCAAAGTGTCAAATAAGGCTTTGGCCGCCC<br>CTATTGAGAAAACCATCTCAAAGGCCAAGGGCCAACCCA<br>GGGAACCTCAAGTGTGCACCCTCCCACCTTCGCGAGAAG<br>AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTCCTGCGCCGTGA<br>AGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAAT<br>CTAACGGACAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACTCCGC<br>CGGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTGTCGA | 1089 |

[1127]

표 19D
뉴클레오티드 서열 (H 변이체 )

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | | AACTGACCGTGGACAAGTCACGGTGGCAGCAGGGCAAT GTGTTCAGCTGCTCAGTCATGCATGAGGCCCTCCACAAC CACTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCTTTCCCCCGGAAAA | |
| | 제 1 결합 항체 경쇄(신호 펩티드 서열 포함) | ATGTCGGTCCTGACCCAAGTGCTGGCCCTCCTTCTCCTG TGGCTGACCGGGACCAGATGCGAAATCGTCATGACTCAG AGCCCGGCAACCCTGTCCGTGAGCCCTGGAGAACGGGC CACTCTGAGCTGTCGGGCGTCACAGGACGTGGGAACTG CCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGGACAGGCTCCT AGGTTGCTCATCTACTGGGCGTCCACTCGCCACACCGGA ATCCCAGCCCGCTTCTCCGGCTCGGGTTCTGGCACCGAG TTCACCCTGACCATTTCCTCCCTCCAATCCGAGGATTTCG CCGTGTACTTCTGCCAACAATACGCCAACTTCCCCCTGTA CACATTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATTAAGCGTAC GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGA CGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCC TGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG GAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC | 1090 |
| | 제 2 결합 항체 (신호 펩티드 서열 포함) | ATGCCTCTGCTGCTCCTGCTGCCTCTGCTCTGGGCCGGA GCTTTGGCATCACAGCAAATCTACGGCGTGGTGTACGGC AACGTGACCTTCCATGTCCCCTCCAATGTGCCGCTGAAG GAAGTGCTCTGGAAGAAGCAGAAGGACAAGGTCGCGGA ACTGGAAAACTCCGAGTTTCGCGCCTTCTCCTCCTTCAAA AACCGGGTGTACCTGGACACCGTGTCCGGGAGCCTTACT ATCTACAACCTGACCTCCTCGGACGAGGATGAGTATGAG ATGGAGAGCCCAAACATTACCGACACCATGAAGTTCTTCC TCTACGTGCTGGAATCGGGTGGAGGCGGAAGCGATAAG ACTCACACGTGTCCACCTTGTCCCGCACCCGAACTCCTG GGGGGACCTTCCGTGTTTCTCTTCCCCCCTAAACCGAAG GACACCTTGATGATCTCCCGCACTCCTGAAGTGACCTGT GTGGTGGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCAGAAGTCAA GTTTAATTGGTACGTGGACGGAGTCGAGGTGCACAACGC GAAAACCAAACCGCGGGAGGAGCAGTACGCCTCCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTCCTCACTGTGCTGCACCAGGACTG GCTCAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA AGCCTTGGCGGCCCCAATCGAAAAGACGATCTCCAAGGC CAAGGGACAGCCGCGCGAACCTCAAGTCTACACCCTGCC TCCTTGCCGCGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCACT GTGGTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCTTCCGATATCGC AGTGGAGTGGGAAAGCAACGGCCAACCAGAGAACAACTA TAAGACCACACCCCCGGTGCTCGATTCCGACGGCTCATT CTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCACGGTG GCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCATGA AGCCCTGCACAATCATTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCT GAGCCCCGGAAAA | 1091 |
| CD3med TSP1 (H 변이체) | 제 1 결합 항체 중쇄 (신호 펩티드 | ATGCCACTGCTGCTTCTACTGCCACTCCTGTGGGCAGGA GCACTGGCCCAAGTGCAACTGGTGCAGTCCGGTGCCGA AGTGAAGAAGCCCGGTGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAA GGCGTCGGGATACACGTTCACCACTTACTGGATTCAGTG GGTCAGACAGGCCCCGGGACAGAGACTGGAGTGGATGG | 1092 |

[1128]

표 19D
뉴클레오티드 서열 (H 변이체 )

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | 서열 포함) | GAGCCGTGTACCCCGGAGATGCAGACACTCGCTACACCC<br>AGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTTTGACCGCCGACAGAA<br>GCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTTTCATCCCTCCGGA<br>GCGAGGATACTGCCGTATACTATTGCGGAAGGGATGCCG<br>GCCTGGAATACTATGCCCTCGACTACTGGGGACAGGGGA<br>CCCTCGTGACTGTGTCCAGCGCGAGCACCAAGGGCCCG<br>AGCGTGTTCCCATTGGCCCCGTCGTCAAAGTCCACCTCT<br>GGCGGAACTGCGGCTCTGGGATGTCTCGTGAAGGACTA<br>CTTTCCGGAACCCGTGACTGTGTCCTGGAACAGCGGCGC<br>CCTCACTTCCGGCGTGCATACCTTCCCTGCCGTGCTGCA<br>GTCCTCCGGCCTGTACAGCCTCAGCAGCGTCGTGACTGT<br>GCCCTCCTCGTCCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA<br>CGTCAACCACAAGCCCTCGAACACCAAAGTGGATAAGCG<br>GGTGGAACCCAAGAGCTGTGGAGGGGGTGGCTCAGGAG<br>GAGGGGGATCCGAAGTGCAGCTCGTGGAGTCCGGAGGA<br>GGCCTGGTGCAGCCTGGGGGATCCCTCAAGCTTAGCTG<br>CGCCGCATCAGGCTTCACCTTCAACACCTACGCCATGAA<br>CTGGGTCCGCCAAGCATCCGGAAAGGGCCTGGAATGGG<br>TCGGGAGAATCAGATCCAAGTACAACAACTACGCCACGT<br>ACTACGCGGACTCCGTCAAGGACCGGTTCACTATTAGCC<br>GGGATGACTCCAAGAATACCGCGTACCTTCAGATGAACT<br>CGCTCAAAACCGAGGACACTGCCGTGTATTACTGCGTGC<br>GGCACGGAAACTTCGGGAACAGTTACGTGTCCTGGTTCG<br>CCCATTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCGG<br>GTGGTGGTGGCTCCGGTGGAGGAGGATCGGGGGGGTGG<br>AGGATCTGGGGGAGGCGGATCACAGGCGGTCGTGACTC<br>AGGAGCCCTCCCTGACCGTGTCGCCTGGTGGCACCGTG<br>ACTCTGACTTGCGGAAGCTCAACAGGCGCCGTGACCTCC<br>TCGAACTACGCCAACTGGGTGCAACAGAAGCCGGGACAA<br>GCCCCTAGGGGACTGATCGGGGGGGACCAACAAGCGCGC<br>TCCGTGGACTCCCGCGAGGTTCTCCGGAAGCCTCCTGG<br>GAGGGAAGGCAGCCCTGACCCTGTCCGGAGCTCAGCCA<br>GAAGATGAGGCCGAGTACTATTGCGCCCTGTGGTACTCG<br>AATCTGTGGGTGTTTGGAGGCGGCACCAAGCTGACCGTC<br>CTGGGTGGTGGCGGAAGCGACAAGACTCACACGTGTCC<br>GCCTTGCCCAGCACCCGAGCTACTGGGAGGACCGAGCG<br>TGTTCCTGTTTCCCCCGAAGCCGAAGGATACCCTGATGA<br>TCTCCCGCACTCCTGAAGTGACTTGCGTGGTGGTGGCAG<br>TGTCCCACGAGGACCCGGAAGTCAAGTTTAATTGGTACG<br>TGGATGGCGTGGAGGTGCACAACGCAAAGACCAAGCCT<br>CGCGAGGAGCAGTACGCCAGCACCTACCGGGTGGTGTC<br>CGTCCTGACGGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGGA<br>AGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCAAATAAGGCTTTGGCCG<br>CCCCTATTGAGAAAACCATCTCAAAGGCCAAGGGCCAAC<br>CCAGGGAACCTCAAGTGTGCACCCTCCCACCTTCGCGAG<br>AAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTCCTGCGCCG<br>TGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGG<br>AATCTAACGGACAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACTC<br>CGCCGGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTGT<br>CGAAACTGACCGTGGACAAGTCACGGTGGCAGCAGGGC<br>AATGTGTTCAGCTGCTCAGTCATGCATGAGGCCCTCCAC<br>AACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCTTTCCCCCGGA<br>AAA | |

[1129]

표 19D
뉴클레오티드 서열 (H 변이체 )

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | 제 1 절반 항체 경쇄 (신호 펩티드 서열 포함) | GAAATCGTCATGACTCAGAGCCCGGCAACCCTGTCCGTG<br>AGCCCTGGAGAACGGGCCACTCTGAGCTGTCGGGCGTC<br>ACAGGACGTGGGAACTGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGA<br>AGCCGGGACAGGCTCCTAGGTTGCTCATCTACTGGGCGT<br>CCACTCGCCACACCGGAATCCCAGCCCGCTTCTCCGGCT<br>CGGGTTCTGGCACCGAGTTCACCCTGACCATTTCCTCCC<br>TCCAATCCGAGGATTTCGCCGTGTACTTCTGCCAACAATA<br>CGCCAACTTCCCCCTGTACACATTTGGCCAGGGGACCAA<br>GCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT<br>CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA<br>CCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCC<br>GGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG<br>CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGA<br>CAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGAC<br>CCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC<br>CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA<br>CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC | 1093 |
| | 제 2 절반 항체 (신호 펩티드 서열 포함) | ATGCCTCTGCTGCTCCTGCTGCCTCTGCTCTGGGCCGGA<br>GCTTTGGCATCACAGCAAATCTACGGCGTGGTGTACGGC<br>AACGTGACCTTCCATGTCCCCTCCAATGTGCCGCTGAAG<br>GAAGTGCTCTGGAAGAAGCAGAAGGACAAGGTCGCGGA<br>ACTGGAAAACTCCGAGTTTCGCGCCTTCTCCTCCTTCAAA<br>AACCGGGTGTACCTGGACACCGTGTCCGGGAGCCTTACT<br>ATCTACAACCTGACCTCCTCGGACGAGGATGAGTATGAG<br>ATGGAGAGCCCAAACATTACCGACACCATGAAGTTCTTCC<br>TCTACGTGCTGGAATCGGGTGGAGGCGGAAGCGATAAG<br>ACTCACACGTGTCCACCTTGTCCCGCACCCGAACTCCTG<br>GGGGGACCTTCCGTGTTTCTCTTCCCCCCTAAACCGAAG<br>GACACCTTGATGATCTCCCGCACTCCTGAAGTGACCTGT<br>GTGGTGGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCAGAAGTCAA<br>GTTTAATTGGTACGTGGACGGAGTCGAGGTGCACAACGC<br>GAAAACCAAACCGCGGGAGGAGCAGTACGCCTCCACCTA<br>CCGGGTGGTGTCCGTCCTCACTGTGCTGCACCAGGACTG<br>GCTCAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA<br>AGCCTTGGCGGCCCCAATCGAAAAGACGATCTCCAAGGC<br>CAAGGGACAGCCGCGCGAACCTCAAGTCTACACCCTGCC<br>TCCTTGCCGCGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCACT<br>GTGGTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCTTCCGATATCGC<br>AGTGGAGTGGGAAAGCAACGGCCAACCAGAGAACAACTA<br>TAAGACCACACCCCCGGTGCTCGATTCCGACGGCTCATT<br>CTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCACGGTG<br>GCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCATGA<br>AGCCCTGCACAATCATTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCT<br>GAGCCCCGGAAAA | 1091 |
| **CD3hi BSP1 (H 변이체)** | 제 1 절반 항체 중쇄 (신호 펩티드 서열 포함) | ATGCCACTGCTGCTTCTACTGCCACTCCTGTGGGCAGGA<br>GCACTGGCCCAAGTGCAACTGGTGCAGTCCGGTGCCGA<br>AGTGAAGAAGCCCGGTGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAA<br>GGCGTCGGGATACACGTTCACCACTTACTGGATTCAGTG<br>GGTCAGACAGGCCCCGGGACAGAGACTGGAGTGGATGG<br>GAGCCGTGTACCCCGGAGATGCAGACACTCGCTACACCC<br>AGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACTTTGACCGCCGACAGAA<br>GCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTTTCATCCCTCCGGA<br>GCGAGGATACTGCCGTATACTATTGCGGAAGGGATGCCG<br>GCCTGGAATACTATGCCCTCGACTACTGGGGACAGGGGA | 1089 |

[1130]

표 19D
뉴클레오티드 서열 (H 변이체 )

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | | CCCTCGTGACTGTGTCCAGCGCGAGCACCAAGGGCCCC<br>AGCGTGTTCCCGCTGGCCCCATCATCCAAGTCCACCTCG<br>GGAGGGACTGCTGCGCTCGGTTGCCTTGTGAAGGACTAC<br>TTCCCCGAGCCCGTGACTGTGTCGTGGAACAGCGGGGC<br>TCTGACCAGCGGGGTTCACACCTTTCCCGCCGTGCTGCA<br>GTCCTCGGGACTCTACAGCCTGTCCTCCGTGGTCACGGT<br>CCCGTCGTCGTCGCTGGGGACCCAGACCTACATTTGCAA<br>CGTGAACCACAAACCCTCCAACACAAAAGTGGACAAAAG<br>GGTGGAACCTAAGTCCTGTGGAGGGGGTGGATCAGGCG<br>GAGGAGGATCGGAAGTCCAGCTCGTCGAATCAGGGGGA<br>GGGCTTGTGCAACCAGGAGGCTCCCTCAAGCTGTCTTGC<br>GCAGCGTCCGGTTTCACTTTCAACACTTATGCGATGAATT<br>GGGTCCGCCAAGCCAGTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTC<br>GGACGGATCAGATCCAAGTACAACAACTACGCGACATAC<br>TACGCCGACTCCGTGAAGGATCGCTTCACCATCAGCCGG<br>GATGACTCCAAGAGCACCTTGTACCTCCAAATGAACAGC<br>CTTAAGACCGAGGACACTGCGGTGTACTACTGCGTGAGA<br>CACGGCAACTTCGGAAACTCCTACGTGTCCTGGTTCGCC<br>TACTGGGGACAGGGCACCCTTGTCACTGTGTCAAGCGGA<br>GGCGGTGGTTCGGGTGGCGGAGGTTCCGGAGGAGGAG<br>GTTCGGGCGGTGGTGGATCACAGGCCGTCGTGACTCAG<br>GAACCATCCCTGACTGTGTCCCCCGGTGGAACCGTGACC<br>CTCACCTGTCGCTCCTCAACCGGAGCCGTGACCACCTCC<br>AACTACGCTAATTGGGTGCAGCAGAAGCCAGGACAAGCC<br>CCACGGGGACTGATTGGGGGCACCAACAAGAGGGCTCC<br>TTGGACCCCAGCCCGCTTCTCGGGCTCCCTGTTGGGCGA<br>CAAGGCCGCTCTGACCCTGTCCGGTGCACAGCCGGAGG<br>ATGAAGCCGAATACTTCTGCGCGCTGTGGTACTCCAACC<br>TCTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACTGTGTTG<br>GGAGGAGGGGGGAGTGACAAGACTCACACGTGTCCGCC<br>TTGCCCAGCACCCGAGCTACTGGGAGGACCGAGCGTGT<br>TCCTGTTTCCCCCGAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCT<br>CCCGCACTCCTGAAGTGACTTGCGTGGTGGTGGCAGTGT<br>CCCACGAGGACCCGGAAGTCAAGTTTAATTGGTACGTGG<br>ATGGCGTGGAGGTGCACAACGCAAAGACCAAGCCTCGC<br>GAGGAGCAGTACGCCAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGT<br>CCTGACGGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGGAAGG<br>AGTACAAGTGCAAAGTGTCAAATAAGGCTTTGGCCGCCC<br>CTATTGAGAAAACCATCTCAAAGGCCAAGGGCCAACCCA<br>GGGAACCTCAAGTGTGCACCCTCCCACCTTCGCGAGAAG<br>AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTCCTGCGCCGTGA<br>AGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAAT<br>CTAACGGACAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACTCCGC<br>CGGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTGTCGA<br>AACTGACCGTGGACAAGTCACGGTGGCAGCAGGGCAAT<br>GTGTTCAGCTGCTCAGTCATGCATGAGGCCCTCCACAAC<br>CACTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCTTTCCCCCGGAAAA | |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 (신호 펩티드 서열 포함) | ATGTCGGTCCTGACCCAAGTGCTGGCCCTCCTTCTCCTG<br>TGGCTGACCGGGACCAGATGCGAAATCGTCATGACTCAG<br>AGCCCGGCAACCCTGTCCGTGAGCCCTGGAGAACGGGC<br>CACTCTGAGCTGTCGGGCGTCACAGGACGTGGGAACTG<br>CCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGGACAGGCTCCT<br>AGGTTGCTCATCTACTGGGCGTCCACTCGCCACACCGGA<br>ATCCCAGCCCGCTTCTCCGGCTCGGGTTCTGGCACCGAG | 1090 |

[1131]

**표 19D**
뉴클레오티드 서열 (H 변이체 )

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | | TTCACCCTGACCATTTCCTCCCTCCAATCCGAGGATTTCG<br>CCGTGTACTTCTGCCAACAATACGCCAACTTCCCCCTGTA<br>CACATTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATTAAGCGTAC<br>GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGA<br>CGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCC<br>TGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGT<br>GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG<br>GAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA<br>CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT<br>ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC<br>AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG<br>GGCGAGTGC | |
| | 제 2 절반 항체 (신호 펩티드 서열 포함) | ATGCCTCTGCTGCTCCTGCTGCCTCTGCTCTGGGCCGGA<br>GCTTTGGCAGATAAGACTCACACGTGTCCACCTTGTCCC<br>GCACCCGAACTCCTGGGGGGACCTTCCGTGTTTCTCTTC<br>CCCCCTAAACCGAAGGACACCTTGATGATCTCCCGCACT<br>CCTGAAGTGACCTGTGTGGTGGTGGCCGTGTCCCACGA<br>GGACCCAGAAGTCAAGTTTAATTGGTACGTGGACGGAGT<br>CGAGGTGCACAACGCGAAAACCAAACCGCGGGAGGAGC<br>AGTACGCCTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTCCTCACTG<br>TGCTGCACCAGGACTGGCTCAACGGAAAGGAGTACAAGT<br>GCAAAGTGTCCAACAAAGCCTTGGCGGCCCCAATCGAAA<br>AGACGATCTCCAAGGCCAAGGGACAGCCGCGCGAACCT<br>CAAGTCTACACCCTGCCTCCTTGCCGCGAGGAAATGACC<br>AAGAACCAGGTGTCACTGTGGTGTCTGGTCAAGGGATTC<br>TACCCTTCCGATATCGCAGTGGAGTGGGAAAGCAACGGC<br>CAACCAGAGAACAACTATAAGACCACACCCCCGGTGCTC<br>GATTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACC<br>GTGGACAAGTCACGGTGGCAGCAGGGGAACGTGTTCAG<br>CTGCTCCGTGATGCATGAAGCCCTGCACAATCATTACACT<br>CAGAAGTCCCTGTCGCTGAGCCCCGGAAAA | 1103 |
| **CD3hi TSP1C (H 변이체)** | 제 1 절반 항체 중쇄 (신호 펩티드 서열 포함) | ATGCCTCTGCTGCTCCTGTTGCCCCTGCTGTGGGCTGGA<br>GCCTTGGCCCAAGTGCAGCTTCAGCAGTCGGGACCCGG<br>ACTCGTGAAGCCGTCGCAGACGCTGTCCCTGACCTGTGC<br>CATTAGCGGCGACTCCGTGAGCAGCAACAGCGCAGCCT<br>GGTCCTGGATTCGGCAGTCACCTGGTCGGGGGCTTGAAT<br>GGCTGGGACGGATCTACTACCGCTCGAAATGGTATAACG<br>ACTACGCCGTGTCTGTGAAGTCCAGGATCACCATCAACC<br>CGGACACCTCCAAGAATCAGTTCTCCCTCCAACTGAACTC<br>AGTGACCCCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCGA<br>GACTGGATCACCGCTACCATGAAGATACCGTGTACCCGG<br>GGATGGACGTCTGGGGCCAGGGTACTCTCGTCACTGTGT<br>CCTCCGCGTCCACTAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCGCTG<br>GCCCCATCATCCAAGTCCACCTCGGGAGGGACTGCTGC<br>GCTCGGTTGCCTTGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGT<br>GACTGTGTCGTGGAACAGCGGGGCTCTGACCAGCGGGG<br>TTCACACCTTTCCCGCCGTGCTGCAGTCCTCGGGACTCT<br>ACAGCCTGTCCTCCGTGGTCACGGTCCCGTCGTCGTCGC<br>TGGGGACCCAGACCTACATTTGCAACGTGAACCACAAAC<br>CCTCCAACACAAAAGTGGACAAAAGGGTGGAACCTAAGT<br>CCTGTGGAGGGGGTGGATCAGGCGGAGGAGGATCGGAA<br>GTCCAGCTCGTCGAATCAGGGGGAGGGCTTGTGCAACC<br>AGGAGGCTCCCTCAAGCTGTCTTGCGCAGCGTCCGGTTT<br>CACTTTCAACACTTATGCGATGAATTGGGTCCGCCAAGCC | 1104 |

[1132]

표 19D
뉴클레오티드 서열 (H 변이체 )

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | | AGTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCGGACGGATCAGATC<br>CAAGTACAACAACTACGCGACATACTACGCCGACTCCGT<br>GAAGGATCGCTTCACCATCAGCCGGGATGACTCCAAGAG<br>CACCTTGTACCTCCAAATGAACAGCCTTAAGACCGAGGA<br>CACTGCGGTGTACTACTGCGTGAGACACGGCAACTTCGG<br>AAACTCCTACGTGTCCTGGTTCGCCTACTGGGGACAGGG<br>CACCCTTGTCACTGTGTCAAGCGGAGGCGGTGGTTCGG<br>GTGGCGGAGGTTCCGGAGGAGGAGGTTCGGGCGGTGGT<br>GGATCACAGGCCGTCGTGACTCAGGAACCATCCCTGACT<br>GTGTCCCCCGGTGGAACCGTGACCCTCACCTGTCGCTCC<br>TCAACCGGAGCCGTGACCACCTCCAACTACGCTAATTGG<br>GTGCAGCAGAAGCCAGGACAAGCCCCACGGGGACTGAT<br>TGGGGGCACCAACAAGAGGGCTCCTTGGACCCCAGCCC<br>GCTTCTCGGGCTCCCTGTTGGGCGACAAGGCCGCTCTGA<br>CCCTGTCCGGTGCACAGCCGGAGGATGAAGCCGAATACT<br>TCTGCGCGCTGTGGTACTCCAACCTCTGGGTGTTCGGCG<br>GAGGGACCAAGCTGACTGTGTTGGGAGGAGGGGGGAGT<br>GACAAGACTCACACGTGTCCGCCTTGCCCAGCACCCGAG<br>CTACTGGGAGGACCGAGCGTGTTCCTGTTTCCCCCGAAG<br>CCGAAGGATACCCTGATGATCTCCCGCACTCCTGAAGTG<br>ACTTGCGTGGTGGTGGCAGTGTCCCACGAGGACCCGGA<br>AGTCAAGTTTAATTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCA<br>CAACGCAAAGACCAAGCCTCGCGAGGAGCAGTACGCCA<br>GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTCCTGACGGTGCTGCAC<br>CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGT<br>GTCAAATAAGGCTTTGGCCGCCCCTATTGAGAAAACCATC<br>TCAAAGGCCAAGGGCCAACCCAGGGAACCTCAAGTGTGC<br>ACCCTCCCACCTTCGCGAGAAGAGATGACCAAGAACCAG<br>GTGTCCCTGTCCTGCGCCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCC<br>GATATCGCCGTGGAGTGGGAATCTAACGGACAGCCGGA<br>GAACAACTACAAGACCACTCCGCCGGTGCTGGACAGCGA<br>CGGCTCCTTCTTCCTCGTGTCGAAACTGACCGTGGACAA<br>GTCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCAGCTGCTCAGT<br>CATGCATGAGGCCCTCCACAACCACTACACTCAGAAGTC<br>CCTGTCGCTTTCCCCCGGAAAA | |
| | 제 1 절반 항체 경쇄 (신호 펩티드 서열 포함) | ATGTCCGTGCTGACCCAAGTCTTGGCGCTGCTGCTGCTG<br>TGGCTCACTGGCACCCGCTGTGACATTGAACTGACCCAG<br>CCGCCTTCAGTGTCCGTGGCACCCGGACAGACCGCGAG<br>GATTAGCTGCTCCGGGGACAACCTCCCGGCCTACACTGT<br>GACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAAGCCCCTGTGCT<br>TGTCATCTACGACGACTCGGATCGGCCAAGCGGCATCCC<br>CGAGAGATTCTCCGGCTCGAACAGCGGGAACACCGCCA<br>CGCTCACTATCTCGGGAACCCAGGCCGAAGATGAGGCTG<br>ACTACTACTGCGCCTCATGGGATCCGTCCTCCGGAGTGG<br>TGTTCGGTGGCGGAACTAAGCTGACCGTGCTGGGTCAGC<br>CTAAGGCGGCGCCCTCAGTGACCCTGTTCCCTCCGTCGT<br>CTGAAGAACTCCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGTGTGCC<br>TGATTTCGGACTTCTACCCGGGAGCCGTCACTGTGGCCT<br>GGAAGGCCGACAGCAGCCCAGTGAAGGCCGGCGTGGAA<br>ACTACCACCCCGTCCAAGCAGTCCAACAATAAGTACGCA<br>GCCAGCTCCTACCTGTCCCTGACCCCCGAACAATGGAAG<br>TCACACAGATCCTACTCCTGTCAAGTCACCCACGAGGGC<br>AGCACTGTCGAAAAGACCGTGGCACCGACTGAGTGCTCG | 1105 |

[1133]

표 19D
뉴클레오티드 서열 (H 변이체 )

| 작제물 명칭 | 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|---|
| | 제 2 절반 항체(신호 펩티드 서열 포함) | ATGCCTCTGCTGCTCCTGCTGCCTCTGCTCTGGGCCGGA<br>GCTTTGGCATCACAGCAAATCTACGGCGTGGTGTACGGC<br>AACGTGACCTTCCATGTCCCCTCCAATGTGCCGCTGAAG<br>GAAGTGCTCTGGAAGAAGCAGAAGGACAAGGTCGCGGA<br>ACTGGAAAACTCCGAGTTTCGCGCCTTCTCCTCCTTCAAA<br>AACCGGGTGTACCTGGACACCGTGTCCGGGAGCCTTACT<br>ATCTACAACCTGACCTCCTCGGACGAGGATGAGTATGAG<br>ATGGAGAGCCCAAACATTACCGACACCATGAAGTTCTTCC<br>TCTACGTGCTGGAATCGGGTGGAGGCGGAAGCGATAAG<br>ACTCACACGTGTCCACCTTGTCCCGCACCCGAACTCCTG<br>GGGGGACCTTCCGTGTTTCTCTTCCCCCCTAAACCGAAG<br>GACACCTTGATGATCTCCCGCACTCCTGAAGTGACCTGT<br>GTGGTGGTGGCCGTGTCCCACGAGGACCCAGAAGTCAA<br>GTTTAATTGGTACGTGGACGGAGTCGAGGTGCACAACGC<br>GAAAACCAAACCGCGGGAGGAGCAGTACGCCTCCACCTA<br>CCGGGTGGTGTCCGTCCTCACTGTGCTGCACCAGGACTG<br>GCTCAACGGAAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA<br>AGCCTTGGCGGCCCCAATCGAAAAGACGATCTCCAAGGC<br>CAAGGGACAGCCGCGCGAACCTCAAGTCTACACCCTGCC<br>TCCTTGCCGCGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCACT<br>GTGGTGTCTGGTCAAGGGATTCTACCCTTCCGATATCGC<br>AGTGGAGTGGGAAAGCAACGGCCAACCAGAGAACAACTA<br>TAAGACCACACCCCCGGTGCTCGATTCCGACGGCTCATT<br>CTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCACGGTG<br>GCAGCAGGGGAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCATGA<br>AGCCCTGCACAATCATTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCT<br>GAGCCCCGGAAAA | 1091 |

[1134]

[1135] **8.2. 실시예 2. BBM이 CD19+ 표적 세포에 대한 재지시된 T 세포 세포독성 활성(RTCC)을 이끌어내는 능력**

[1136] **8.2.1. 재료 및 방법**

[1137] CD19+ Nalm6-luc 및 Karpas422-luc 세포에 대한 RTCC를 이끌어내는 BBM의 능력을 측정하기 위하여 실시예 1A의 BBM을 이용한 RTCC 분석을 수행하였다. Nalm-6은 인간 B 세포 전구체 백혈병 세포주이고, Karpas422는 인간 B 세포 비호지킨 림프종 세포주이다. 간략하게, 반딧불이 루시퍼라제 리포터 유전자를 발현하도록 조작된 Nalm6

및 Karpas422 세포를 10% 소 태아 혈청(FBS)이 함유된 RPMI1640 배양 배지에서 배양하였다. 연속 희석된 BBM 또는 gH 아이소타입 항체 대조군(αgH-CD3hi)이 있는 10,000개의 표적 세포를 384웰의 평판 미세역가 플레이트에 시딩하였다. 1차 인간 T 세포를 동결보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)에서 단리하고 항-CD3 및 항-CD28 다이나비드(dynabead)(Thermo fisher, Cat# 11131D)를 사용하여 확장한 후, 동결보존하였다. 확장된 T 세포를 해동시키고, 플레이트에 분취하여 3:1의 효과기 세포(즉, T 세포) 대 표적 세포(즉, 암세포) 비(E:T 비)를 달성하였다. 플레이트를 5% CO2와 함께 37℃ 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션하였다. 공동 인큐베이션 후, Bright Glo(Promega, Cat# E2620)를 모든 웰에 첨가하고, 발광 신호를 Envision(Perkin Elmer)에서 후속적으로 측정하였다. Bright Glo가 있는 표적 세포가 최대 신호로 사용되었다. 표적 세포의 RTCC(%)를 다음 식을 사용하여 계산하였다: [100- (샘플/최대 신호)*100%].

[1138] **8.2.2. 결과**

[1139] 결과는 도 4a 내지 도 4b에 제시되어 있다. NEG258 및 NEG218 둘 다에 기반한 BBM은 Nalm6-luc 및 Karpas422-luc 세포에 대한 RTCC 활성을 매개한 반면, gH 아이소타입 항체(대조군)는 예상대로 활성이 아니었다.

[1140] **8.3. 실시예 3. BBM이 T 세포 증식을 이끌어내는 능력**

[1141] **8.3.1. 재료 및 방법**

[1142] NEG258 및 NEG218의 가변 영역을 함유하는 실시예 1A에 기재된 BBM을 CD19 발현 표적 세포와의 공동 배양 시 T 세포 증식을 유도하는 능력에 대해 평가하였다. 간략하게, 반딧불이 루시퍼라제를 안정적으로 발현하는 Karpas422 및 Nalm-6 표적 세포를 분석 당일 조사하고, T 세포 배지(TCM)[RPMI-1640(ThermoFisher Scientific, Cat# 11875-085), 10% FBS(Seradigm, Cat# 1500-500), 1% L-글루타민(Thermo Fisher Scientific, Cat# 25830-081), 1% 비필수 아미노산(Thermo Fisher Scientific, Cat# 11140-050), 1% Pen/Strep(Thermo Fisher Scientific, Cat# 15070063), 1% HEPES(Thermo Fisher Scientific, Cat# 15630080), 피루브산나트륨(Thermo Fisher Scientific, Cat# 11360-070), 0.1% 베타-메르캅토에탄올(Thermo Fisher Scientific, Cat# 21985-023)]에서 Costar 96웰 플레이트(Corning, Cat# 3904)에 웰당 60,000개 세포의 밀도로 플레이팅하였다. 이전에 Leukopak 공여자(Hemacare)로부터 단리하여 냉동보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 해동시키고, Pan T 세포를 제조사의 프로토콜에 따라 Pan T 세포 단리 키트(인간)[Miltenyi Biotec, Cat# 130-096-535]를 사용하여 음성 선택에 의해 단리하였다. 단리된 T 세포는 제조사의 프로토콜에 따라 5 μM Cell Trace Violet(CTV)(Thermo Fisher Scientific, Cat# C34557)로 표지하였고, 60,000개의 CTV 표지된 T 세포를 60,000개의 표적 세포와 공동 배양하여 1:1의 E:T 비를 달성하였다. 16 pM~10,000 pM 범위의 NEG258- 및 NEG218-기반 BBM 및 대조군 결합 분자(αgH-CD3hi)의 희석 시리즈를 세포에 첨가하고, 플레이트를 5% CO2, 37ºC 인큐베이터에서 96시간 동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후, 세포를 제조사의 지침에 따라 수확하고, 인간 TruStain FcX(Fc Block)[Biolegend, Cat# 422302]로 처리하고, 그 다음 4C에서 30분 동안 인큐베이션시킴으로써 고정 가능한 생존능 염료 eFlour 780(ThermoFisher Scientific, Cat# 65-0865-14)로 염색하였다. 이후, 세포를 FACS 완충액을 사용하여 2회 세척하고, 30분 동안 4℃에서의 인큐베이션에 의해 PerCP-Cy5.5 접합된 항-인간 CD3 mAb(Biolegend, Cat# 317336)로 염색하였다. 이후, 샘플을 BD LSR Fortessa에서 실행하고, FlowJo를 이용하여 분석하여 CD3 염색 및 세포 Trace Violet 염료의 희석에 기초하여 증식된 CD3+ T 세포(%)를 결정하였다.

[1143] **8.3.2. 결과**

[1144] NEG258 및 NEG218 기반 BBM은 둘 다 2종의 상이한 CD19 발현 표적 세포주와의 공동 배양 시 T 세포의 증식을 유도하였다(도 5a 내지 도 5b). T 세포 증식 효과는 용량 의존적이었고, NEG258 기반 BBM은 NEG218 기반 BBM보다 더 강력한 활성을 보였다. 대조군 항체는 T 세포 증식을 유도하지 않아, T 세포 증식을 위해 CD19 표적 특이적 맞물림이 필요함을 나타내었다.

[1145] **8.4. 실시예 4. TBM이 CD2 의존성 T 세포 활성화를 이끌어내는 능력.**

[1146] **8.4.1. 재료 및 방법**

[1147] NFAT 프로모터에 의해 유도되는 루시퍼라제 리포터 유전자를 안정적으로 발현하는 Jurkat 세포주(JNL, 불멸화 인간 T 세포주)를 사용하여 T 세포 활성화를 측정하였다. JNL 세포에서 CD2 발현 수준을 유세포 분석에 의해 확인하였다(도 6a). CRISPR(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, 일정한 간격을 두고 주기적으로 분포하는 짧은 회문 반복서열)에 의해 CD2 녹아웃(KO) 세포를 생성하기 위해, JNL 세포를 CD2 Cas9 리보핵단백질 복합체로 전기천공하였다. $CD2^-$ 세포를 후속적으로 분류하여 균일한 CD2- 집단을 풍부하게 하였다

(도 6b). 그런 다음, CD2+ 및 CD2- JNL 세포를 사용한 JNL 리포터 분석을 수행하여 이중특이성 또는 삼중특이성 작제물 의존성 T 세포 활성화를 측정하였다. 간략하게, 실시예 1A의 연속 희석된 BBM 또는 TBM이 있는 10,000개의 Nalm6 또는 Karpas422 세포(즉, R 변이체)를 384웰의 평판 미세역가 플레이트에 시딩하였다. 그런 다음, JNL 세포를 플레이트에 추가하여 3:1의 효과기 대 표적 비를 달성하였다. 플레이트를 5% $CO_2$와 함께 37℃ 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션하였다. 공동 인큐베이션 후, Bright Glo(Promega, Cat# E2620)를 모든 웰에 첨가하고, 발광 신호를 Envision(Perkin Elmer)에서 후속적으로 측정하였다.

[1148] **8.4.2. 결과**

[1149] BBM 및 TBM은 모두 CD2 WT JNL 세포와 함께 인큐베이션할 때 발광의 용량 의존적 증가를 유도하였고, 반응 수준은 TBM에서 더 높았다(도 6c 내지 도 6f). CD2-KO JNL 세포를 효과기로 사용했을 때, 상응하는 BBM에 비해 TBM에서 감소된 T 세포 활성화가 관찰되어, TBM의 이점이 T 세포 상의 CD2 발현에 의존적임을 시사한다.

[1150] **8.5. 실시예 5. NEG258- 및 NEG218-기반 TBM의 cyno B 세포에 대한 결합**

[1151] **8.5.1. 재료 및 방법**

[1152] 시노몰거스(cyno) PBMC(iQ Biosciences #IQB-MnPB102)를 MACS 양성 선택(Miltenyi #130-092-012)을 이용하여 CD3+ 세포를 고갈시켰다. 나머지 세포 집단을 FACS 완충액에 재현탁시켰다. 웰당 100,000개의 세포를 V-바닥 96웰 플레이트에 플레이팅하고, 1 ug/㎖의 실시예 1A의 TBM(즉, R 변이체)과 함께 얼음 위에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충액으로 2회 세척한 후, 세포를 Alexa-647 표지된 항-인간 Fc 2차 항체(Jackson Immuno #109-605-098) 및 cyno 교차 반응성 FITC 마우스 항-인간 CD20 항체(BD Pharmingen # 556632)와 함께 얼음 위에서 한 시간 동안 인큐베이션하였다. FACS 완충액으로 2회 세척한 후, 세포를 100 ㎕의 완충액에 재현탁하고, Beckman Coulter Cytoflex에서 데이터를 수집하였다. 세포를 CytExper v2.3을 사용하여 분석하고, CD20 양성 집단을 통해 게이팅하였다.

[1153] **8.5.2. 결과**

[1154] 인간과의 가까운 진화 관계로 인해, 시노몰거스 원숭이는 항체 치료제의 치료 효과 및 잠재적 독성을 분석하는 데 가장 적절한 전임상 모델이며, 따라서 임상 개발 중인 항체가 인간 표적의 시노몰거스 동족체에 결합하는 것은 유용하다. 도 7a 내지 도 7b에 도시된 바와 같이, NEG258- 및 NEG218 TBM은 둘 다 cyno B 세포에 결합하며, 이는 CD19 결합 아암이 cyno CD19를 인식함을 나타낸다.

[1155] **8.6. 실시예 6: TBM이 PBMC에서 cyno B 세포 고갈 시 T 세포 활성화를 유도하는 능력**

[1156] **8.6.1. 재료 및 방법**

[1157] 생체 외 cyno B 세포 고갈 분석을 수행하여 실시예 1의 NEG258 기반 TBM이 PBMC(말초혈액 단핵세포)에서 CD20 양성 B 세포를 용해시키는 능력을 측정하였다. 간략하게, ficoll 구배 원심분리를 사용하여 시노몰거스(cyno) 원숭이 전혈(BioIVT)에서 PBMC를 단리하였다. 실시예 1A의 단리된 PBMC 및 연속 희석된 TBM(즉, R 변이체)을 96웰 평판 미세역가 플레이트에 시딩하였다. 플레이트를 5% CO2와 함께 37℃인큐베이터에서 밤새 인큐베이션하였다. 24시간의 인큐베이션 후, 샘플을 수확하고, CD3 및 CD20에 대해 동시에 염색하여 PBMC 집단 내에서 B 세포 및 T 세포를 확인하였다. 세포 집단의 정량적 분석을 허용하기 위해, 75,600개의 카운팅 비드를 유세포 분석에 의한 획득 전에 추가하였다. 각 샘플에 대해, B 세포의 절대 수를 결정하기 위해 20,000개의 비드를 획득하였다. B 세포 고갈 백분율은 B 세포의 수와 비드의 수 사이의 비를 계산하여 결정하였다. T 세포 활성화의 검출을 위해, 세포를 항-CD3, 항-CD69 및 항-CD25(Biolegend 및 BD Biosciences)로 염색하였다.

[1158] **8.6.2. 결과**

[1159] NEG258 기반 TBM 둘 모두는 cyno B 세포를 고갈시켰고(도 8a), CD69 및 CD25 발현의 상향조절에 의한 증거로서 CD3+ T 세포의 활성화를 유도하였다(도 8c 내지 도 8h). 예상대로, B 세포 고갈이나 T 세포 활성화는 추가된 TBM의 부재 하에 발생하지 않았다. 이러한 결과는 NEG258 기반 TBM이 cyno T 세포의 활성화를 유도하는 능력과 활성화의 특이성을 보여준다.

[1160] **8.7. 실시예 7: CD19 TBM에 의한 재지시된 T 세포의 세포독성**

[1161] 실시예 1A의 NEG258 및 NEG218 기반 TBM(즉, R 변이체)(Biacore에 의해 측정 시 CD3에 대해 친화도가 16 nM인 항-CD3 항체의 VH 및 VL 도메인을 갖는 CD3 ABM을 가짐)을 종양 표적 세포에서 T 세포 매개성 세포자멸사를 유

도하는 가능성에 대해 분석하였다.

[1162] **8.7.1. 재료 및 방법**

[1163] 일 연구에서, TBM을 다중 공여자 효과기 세포에 대해 비교하였다. 간략하게, huCD19-발현 Nalm6 또는 Karpas422 표적 세포를 조작하여 반딧불이 루시퍼라제를 발현시켰다. 세포를 수확하고, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지(Invitrogen # 11875-093)에 재현탁시켰다. 웰당 2,500개의 표적 세포를 평판 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 인간 pan T 효과기 세포를 동결보존된 PBMC(Cellular Technologies Limited #CTL-UP1)로부터의 두 명의 공여자로부터의 MACS 음성 선택(Miltenyi Biotec #130-096-535)을 통해 단리시킨 후, 플레이트에 첨가하여 3:1 또는 5:1의 최종 E:T 비를 얻었다. 공동 배양한 세포를 모든 작제물 및 대조군의 연속 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 정규화의 경우, 평균 최대 발광은 효과기 세포와 함께, 그러나 임의의 시험 작제물 없이, 공동 배양한 표적 세포를 나타낸다. 37℃, 5% CO2에서 24, 48, 72 또는 96시간의 인큐베이션 후에, OneGlo 루시퍼라제 기질(Promega #E6120)을 플레이트에 첨가하였다. 10분의 인큐베이션 후에 Envision 플레이트 판독기 상에서 발광을 측정하였다. 다음의 식을 이용하여 특이적 용해 백분율을 계산하였다: 특이적 용해(%) = (1-(샘플 발광/평균 최대 발광)) * 100

[1164] **8.7.2. 결과**

[1165] 도 9a 내지 도 9p에 도시된 바와 같이, TBM은 여러 시점, E:T 비 및 효과기 T 세포 공여자에서 Nalm6 표적 세포(도 9a 내지 도 9h) 및 Karpas422 세포(도 9i 내지 도 9p)에 대해 세포독성 활성을 보여준다. NEG258 기반의 TBM은 NEG218 기반의 TBM보다 더 강력한 것으로 보인다.

[1166] **8.8. 실시예 8: 상이한 CD3 친화도를 나타내는 TBM에 의한 재지시된 T 세포의 세포독성**

[1167] (Biacore에 의해 측정 시 CD3에 대해 친화도가 16 nM, 30 nM 및 48 nM인 항-CD3 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하는) CD3 ABM이 있는 실시예 1A의 NEG258 기반 TBM(즉, R 변이체)을 종양 표적 세포에서 T 세포 매개성 세포자멸사를 유도하는 가능성에 대해 분석하였다.

[1168] **8.8.1. 재료 및 방법**

[1169] 일 연구에서, TBM을 다중 공여자 효과기 세포에 대해 비교하였다. 간략하게, huCD19-발현 Nalm6 및 Karpas422 표적 세포를 조작하여 반딧불이 루시퍼라제를 발현시켰다. 세포를 수확하고, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지(Invitrogen # 11875-093)에 재현탁시켰다. 웰당 2,500개의 표적 세포를 평판 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 인간 pan T 효과기 세포를 동결보존된 PBMC(Cellular Technologies Limited #CTL-UP1)로부터의 두 명의 공여자로부터의 MACS 음성 선택(Miltenyi Biotec #130-096-535)을 통해 단리시킨 후, 플레이트에 첨가하여 3:1 또는 5:1의 최종 E:T 비를 얻었다. 공동 배양한 세포를 TBM 또는 대조군의 연속 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 정규화의 경우, 평균 최대 발광은 효과기 세포와 함께, 그러나 임의의 시험 작제물 없이, 공동 배양한 표적 세포를 나타낸다. 37℃, 5% CO2에서 24, 48, 72 또는 96시간의 인큐베이션 후에, OneGlo 루시퍼라제 기질(Promega #E6120)을 플레이트에 첨가하였다. 10분의 인큐베이션 후에 Envision 플레이트 판독기 상에서 발광을 측정하였다. 다음의 식을 이용하여 특이적 용해 백분율을 계산하였다: 특이적 용해(%) = (1- (샘플 발광 / 평균 최대 발광)) * 100

[1170] **8.8.2. 결과**

[1171] 도 10a 내지 도 10p에 도시된 바와 같이, TBM은 여러 시점, E:T 비 및 효과기 T 세포 공여자에서 Nalm6 표적 세포(도 10a 내지 도 10h) 및 Karpas422(도 10i 내지 도 10p)에 대해 세포독성 활성을 보여준다.

[1172] **8.9. 실시예 9: NEG258 기반 TBM 대 CD2에 결합하지 않는 BBM 및 TBM의 RTCC 활성**

[1173] CD2 결합 아암 또는 대조군 리소자임 결합 아암을 함유하는 실시예 1A의 NEG258 기반 TBM(즉, R 변이체)을 Nalm6 또는 Karpas422 표적 세포에서 T 세포 매개 세포자멸사를 유도할 가능성에 대해 비교하였다. 연구는 대조군으로 블리나투모맙도 포함하였다. 블리나투모맙은 CD19 및 CD3 둘 다에 결합하지만 Fc 도메인이 없는 이중특이성 T 세포 관여항체 또는 BiTE이다(예를 들어, 미국 특허 제10,191,034호 참조).

[1174] **8.9.1. 재료 및 방법**

[1175] 정제된 TBM을 다중 공여자 효과기 세포에 대해 비교하였다. 간략하게, huCD19-발현 Nalm6 및 Karpas422 표적 세포를 조작하여 반딧불이 루시퍼라제를 발현시켰다. 세포를 수확하고, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지(Invitrogen # 11875-093)에 재현탁시켰다. 웰당 5,000개의 표적 세포를 평판 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 인간 pan

T 효과기 세포를 Ficoll 밀도 구배 원심분리에 의해 류코팩(Hemacare #PB001F-1)으로부터 분리한 동결보존된 PBMC로부터의 두 명의 공여자로부터의 음성 선택(Stemcell Technologies #17951)을 통해 단리하였다. 그런 다음, 정제된 T 세포를 플레이트에 추가하여 3:1, 1:1, 1:3 또는 1:5의 최종 E:T 비를 얻었다. 공동 배양한 세포를 모든 작제물 및 대조군의 연속 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 정규화의 경우, 평균 최대 발광은 효과기 세포와 함께, 그러나 임의의 시험 작제물 없이, 공동 배양한 표적 세포를 나타낸다. 37℃, 5% CO2에서 48, 72 또는 96시간의 인큐베이션 후에, OneGlo 루시퍼라제 기질(Promega #E6120)을 플레이트에 첨가하였다. 10분의 인큐베이션 후에 Envision 플레이트 판독기 상에서 발광을 측정하였다. 다음의 식을 이용하여 특이적 용해 백분율을 계산하였다: 특이적 용해(%) = (1- (샘플 발광/평균 최대 발광)) * 100

[1176] **8.9.2. 결과**

[1177] 도 11a 내지 도 11l에 도시된 바와 같이, 두 유형의 TBM은 Nalm6 표적 세포(도 11a 내지 도 11h) 및 Karpas422 세포(도 11i 내지 도 11l)에 대해 세포독성 활성을 보여준다. CD2 결합 아암을 함유하는 TBM은 리소자임 결합 아암을 갖는 대조군 TBM 및 블리나투모맙과 비교하여, 특히 낮은 E:T 비에서, 우수한 세포독성 활성을 보여주었다.

[1178] **8.10. 실시예 10: 사이토카인 방출 분석**

[1179] 실시예 1A의 NEG258 및 NEG218 기반 TBM(즉, R 변이체)을 종양 표적 세포의 존재 하에 사이토카인의 T-세포 매개 드노보 분비를 유도하는 능력에 대해 분석하였다.

[1180] **8.10.1. 재료 및 방법**

[1181] 간략하게, huCD19-발현 Nalm6 표적 세포를 수집하고, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지에 재현탁시켰다. 웰당 20,000개의 표적 세포를 평판 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 인간 pan T 효과기 세포를 동결보존된 PBMC로부터의 MACS 음성 선택을 통해 단리시킨 후, 플레이트에 첨가하여 5:1의 최종 E:T 비를 얻었다. 공동 배양한 세포를 모든 작제물 및 대조군의 연속 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 37℃, 5% CO2에서 24시간의 인큐베이션 후, 후속 분석을 위해 300 x g에서 5분 동안 원심분리에 의해 상청액을 수집하였다.

[1182] V-PLEX 전염증 패널 1 키트(MesoScale Discovery #K15049D)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 다중복합 ELISA를 수행하였다.

[1183] **8.10.2. 결과**

[1184] 도 12a 내지 도 12c에 도시된 바와 같이, NEG258 및 NEG218 기반 TBM은 측정한 모든 용량 수준에서 T 세포에 의해 유의미한 사이토카인 분비를 유도한다. 이러한 도면은 이들이 낮은 용량에서 효과적일 수 있음을 나타낸다.

[1185] **8.11. 실시예 11: 실시예 11: NEG258 및 NEG218 기반의 TBM의 인간 및 cyno CD19에 대한 결합**

[1186] **8.11.1. 재료 및 방법**

[1187] 인간 CD19 또는 cyno CD19를 과발현하도록 마우스 세포주 300.19를 조작하였다. 세포를 10% FBS 및 2-메르캅토에탄올을 함유하는 RPMI 배지(Invitrogen # 11875-093)에 재현탁시켰다. 세포를 수확하고, FACS 완충액(1% FBS를 함유하는 PBS)에 재현탁시켰다. 웰당 50,000개의 세포를 V-바닥 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 각 세포주를 실시예 1A의 TBM의 연속 희석물(즉, R 변이체)과 함께 얼음 위에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 400xg에서 4분 동안 원심분리하고 FACS 완충액으로 세척하였다. 이를 2회 반복한 후, 세포를 Alexa-647 표지된 항-인간 Fc 2차 항체(Jackson Immuno #109-605-098)와 함께 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 2회 세척한 후, 100 ㎕의 FACS 완충액에 재현탁시켰다. FACS 데이터를 Beckman Coulter Cytoflex에서 수집하였고, CytExpert v2.3을 사용하여 분석을 수행하였다.

[1188] **8.11.2. 결과**

[1189] 도 13a 내지 도 13b에 도시된 바와 같이, NEG258 및 NEG218 기반 TBM은 인간 및 cyno CD19 둘 다를 과발현하도록 조작된 세포주에 결합한다. NEG258은 인간과 cyno 둘 다에 동등하게 결합하는 것으로 보이나, NEG218은 인간 CD19보다 cyno CD19에 대해 더 큰 친화도를 갖는 것으로 보인다. 둘 중 NEG258이 인간 CD19와 cyno CD19 둘 모두에 대해 더 큰 친화도를 갖는 것으로 보인다.

[1190] **8.12. 실시예 12: 개선된 안정성을 위한 CD58 조작**

[1191] **8.12.1. 배경**

[1192] 인간 CD58은 29개의 아미노산의 신호 펩티드 및 2개의 Ig 유사 도메인을 함유한다. 도메인 1로 지칭되는 가장 N 말단의 Ig 유사 도메인은 항체의 가변 영역과 유사한 V 유형이고, 도메인 2로 명명된 두 번째 도메인은 C 유형이고, 항체의 불변 영역과 유사하다. CD58 도메인 구조의 개략적 개요는 도 14에 제시되어 있다.

[1193] 실시예 1 내지 11에서 예시된 바와 같이, CD2와 상호작용하는 CD58의 도메인 1은 다중특이성 결합 분자에서 항-CD2 항체 결합 단편 대신에 사용될 수 있다. 항-CD2 결합 아암보다 CD58 결합 아암의 사용은 표적 세포의 부재하에 비특이적 면역 활성화를 감소시킨다. 그러나 CD58은 면역글로불린보다 안정성이 낮다.

[1194] 인간 CD58 도메인 1의 안정성을 개선하기 위해, 발현 시 디설파이드 브리지를 형성하여 분자를 안정화시키는 한 쌍의 시스테인을 포함하도록 단백질을 조작하였다.

[1195] 네 가지 다른 아미노산 쌍을 시스테인으로 대체되도록 조작하였다: (1) V45 및 M105, (2) V45 및 M114, (3) V54 및 G88 및 (4) W56 및 L90.

[1196] **8.12.2. 재료 및 방법**

[1197] **8.12.2.1. 재조합 발현**

[1198] 결합 및 생물물리학적 특성을 평가하기 위해, CD2 세포외 도메인과 함께 HEK293 세포로부터 CD58 디설파이드 변이체를 일시적으로 제조하고 정제하였다. 모든 플라스미드는 포유동물 발현에 코돈 최적화되었다. 정제 후 his 태그의 절단을 위해 C 말단의 Avi 태그 및 N 말단의 8xhis 태그(서열번호 769)에 이은 EVNLYFQS 서열(서열번호 770)을 사용하여 인간 및 cyno CD2 작제물을 제조하였다. BirA 효소를 암호화하는 플라스미드의 공동 형질감염을 통한 발현 중에 CD2 작제물은 부위 선택적으로 비오틴화되었다. CD58은 C 말단의 8xhis 태그(서열번호 769)로 발현되었다. HEK293F 세포에서 일시적인 발현 및 정제를 표준 방법으로 수행하였다. 서열을 표 20에 제시하였다.

[1199] [표 20]

**표 20**

| 단백질 명칭 | AA 서열 | 서열번호 |
|---|---|---|
| 인간 CD2 | SKEITNALETWGALGQDINLDIPSFQMSDDIDDIKWEKTS DKKKIAQFRKEKETFKEKDTYKLFKNGTLKIKHLKTDDQ DIYKVSIYDTKGKNVLEKIFDLKIQERVSKPKISWTCINTT LTCEVMNGTDPELNLYQDGKHLKLSQRVITHKWTTSLS AKFKCTAGNKVSKESSVEPVSCPEKGLDGGGGSGLNDI FEAQKIEWHE | 771 |
| Cyno CD2 | SKEIRNALETWGALGQDIDLDIPSFQMSDDIDDIRWEKT SDKKKIAQFRKEKETFEEKDAYKLFKNGTLKIKHLKIHDQ DSYKVSIYDTKGKNVLEKTFDLKIQERVSEPKISWTCINT TLTCEVMNGTDPELNLYQDGKHVKLSQRVITHKWTTSL SAKFKCTAGNKVSKESRMETVSCPEKGLDGGGGSGLN DIFEAQKIEWHE | 772 |
| CD58 전체 ECD | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPE HYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQ KIQCTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGGSHHH HHHHH | 773 |
| CD58_IgV | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTMKFFLYVLESGGGGSHHHHHHHH | 774 |
| IgV V45C_M105C | SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYECE SPNITDTMKFFLYVLESGGGGSHHHHHHHH | 775 |
| IgV V54C_G88C | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSCSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTMKFFLYVLESGGGGSHHHHHHHH | 776 |
| IgV V45C_M114C | SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTCKFFLYVLESGGGGSHHHHHHHH | 777 |

[1200]

[1201] 발현을 위해, 형질감염 시약으로 PEI를 사용하여 형질감염을 수행하였다. 소규모(5 L 미만) 형질감염의 경우, 세포를 8% CO2에서 가습 인큐베이터(85%)에서 오비탈 진탕기(100 rpm)의 진탕 플라스크에서 성장시켰다. 1 DNA:3 PEI의 비로 형질감염을 수행하였다. 1 ㎎/L 배양물의 플라스미드를 Expi293 배지에서 200만 개 세포/㎖로 형질감염에 사용하였다. 5일의 발현 후에, 배양물을 원심분리하고 여과하였다. 1 ㎖ 수지/100 ㎖ 상청액을 사용하여 니켈-NTA 배치 결합을 통해 정제를 수행하였다. 단백질을 부드럽게 혼합하면서 최소 2시간 동안 결합시키

고, 혼합물을 중력 여과 칼럼에 로딩하였다. 수지를 30 CV의 PBS로 세척하였다. 단백질을 이미다졸로 용리시켰다. 용리된 단백질을 농축하고, 분취용 크기 배제 크로마토그래피(Hi Load 16/60 Superdex 75 grade column, GE Healthcare Life Sciences, 스웨덴 웁살라 소재)를 통해 최종적으로 정제하였다. 발현된 단백질의 정체가 1차 아미노산 서열에 대해 예측된 질량과 일치하는지 확인하기 위하여, 단백질을 질량 분석법과 결합된 고성능 액체 크로마토그래피로 분석하였다.

[1202] **8.12.2.2. 안정성**

[1203] 디설파이드 안정화 변이체를 표준 기술을 사용하여 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 시차 주사 형광측정법(DSF)을 사용하여 개선된 열 안정성에 대해 평가하였다. DSF의 경우, 1 내지 3 ug의 각 작제물을 96-웰 PCR 플레이트의 25 ul 총 부피로 1x Sypro Orange(Thermo-Fisher)에 첨가하였다. C1000 Thermal Cycler가 장착된 Bio-Rad CFX96 RT-PCR 시스템을 사용하여 온도를 25℃에서 95℃까지 0.5℃/분으로 증가시키고 형광을 모니터링하였다. 제조사가 제공한 소프트웨어를 사용하여 Tm을 결정하였다.

[1204] DSC의 경우, 모든 샘플을 HEPES 완충 식염수(HBS)에 투석하고, 최종 농도 0.5 mg/mℓ까지 희석하였다. MicroCal VP-Capillary DSC 시스템(Malvern)을 사용하여 2초의 필터링 기간 및 중간 이득 설정으로 1℃/분으로 온도를 25℃에서 100℃까지 증가시켜 Tm 및 Tonset을 결정하였다.

[1205] **8.12.2.3. 결합 친화도**

[1206] 안정화 디설파이드 변이체의 추가에 의해 결합 친화도가 손상되지 않은 상태로 유지되도록 하기 위해, 생성된 재조합 CD58 단백질에 대해 등온 열량측정법(ITC)을 수행하여 재조합 인간 CD2에 대한 겉보기 KD 및 결합 화학량론(n)을 결정하였다.

[1207] 간략하게, 재조합 인간 CD2 및 재조합 인간 CD58 변이체를 HEPES-완충 식염수(HBS)로 투석하였다. CD2를 100 μM의 최종 농도까지 희석하였고, CD58 변이체를 10 μM까지 희석하였다. CD2를 다중 주입을 통해 10 μM의 CD58 변이체 내로 적정하였고, ΔH(kcal/mole)를 MicroCal VP-ITC 등온 적정 열량계(Malvern)를 사용하여 결정하였다. HBS로의 CD2의 적정을 참조로 사용하였고, 생성된 데이터로부터 KD 및 n을 결정하였다.

[1208] **8.12.3. 결과**

[1209] 작제물에 대한 DSF 및 DSC 측정에 대한 결과를 하기 표 21에 제시하였다.

[1210] [표 21]

[1211]

| 표 21 | | | |
|---|---|---|---|
| | 시차 주사 형광측정법(DSF) | 시차 주사 열량측정법(DSC) | |
| **CD58 변이체** | **Tm (°C)** | **Tmonset (°C)** | **Tm (°C)** |
| CD58 전체 ECD | 59.5 | 48.8 | 65.0 |
| CD58_IgV | 48.5 | 46.3 | 60.9 |
| IgV V45C_M105C | 48.5 | 43.9 | 66.8 |
| IgV V54C_G88C | 76.5 | 66.7 | 80.9 |
| IgV V45C_M114C | 63.5 | 49.6 | 72.5 |

[1212] 친화도 연구의 결과를 하기 표 22에 제시하였다. 안정화 디설파이드의 첨가는 친화도 또는 결합 화학량론에 해로운 영향을 미치지 않았다.

[1213] [표 22]

[1214]

| 표 22 | | |
|---|---|---|
| **CD58 변이체** | **KD (uM)** | **n** |
| CD58 전체 ECD | 0.57 (±0.05) | 0.92 (±0.01) |
| CD58_IgV | 0.61 (±0.07) | 0.96 (±0.01) |
| IgV V45C_M105C | 0.88 (±0.06) | 0.97 (±0.01) |
| IgV V54C_G88C | 0.60 (±0.06) | 0.83 (±.0.01) |
| IgV V45C_M114C | 0.38 (±0.03) | 0.88 (±0.0.01) |

[1215] **8.13. 실시예 13: 노브-인투-홀 형식에서의 항-CD3-항-CD19-CD58 IgG1 TBM의 생성**

[1216] **8.13.1. 재료 및 방법**

[1217] 작제물을 합성하고, 포유동물 세포에서의 발현을 위해 코돈 최적화하였다. 각각의 삼중특이성 작제물에 대해, 3개의 플라스미드를 합성하였다. 항-CD19 중쇄를 암호화하는 제1 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) (i) 불변 hIgG1 CH1 도메인에 융합된 VH 도메인, (ii) 링커, (iii) 항-CD3 scFv, (iv) 제2 링커 및 (v) 이종이합체화를 촉진하기 위한 홀에 대한 돌연변이 및 침묵화 돌연변이를 함유하는 hIgG1 Fc 도메인을 포함하는 융합체로서 합성되었다. 경쇄를 암호화하는 제2 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) 항-CD19 VL 도메인 및 (ii) 불변 인간 카파 서열을 포함하는 융합체로서 합성되었다. 제2 절반 항체를 암호화하는 제3 플라스미드는 (N 말단에서 C 말단 방향으로) 이종이합체화를 촉진하기 위한 노브에 대한 돌연변이 및 침묵화 돌연변이를 함유하는 불변 hIgG1 도메인에 융합된 CD58 디설파이드 안정화 변이체를 포함하는 융합체로서 합성되었다. 서열을 표 23에 제시하였다.

[1218] [표 23]

[1219]

| 표 23 | | | |
|---|---|---|---|
| 삼중특이성 명칭 | 사슬 설명 | 서열 | 서열번호 |
| CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58_전체 ECD 삼중특이성 | 제 1 절반 항체 중쇄 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYG<br>VSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSR<br>VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY<br>YYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL<br>APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS | 778 |

[1220]

| 표 23 | | | |
|---|---|---|---|
| 삼중특이성 명칭 | 사슬 설명 | 서열 | 서열번호 |
| | (Fc 서열 도시하지 않음) | GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL<br>GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGS<br>GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF<br>TFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYA<br>TYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED<br>TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS<br>SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS<br>LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQK<br>PGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKA<br>ALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTK<br>LTVLGGGGS | |
| | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYG<br>VSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSR<br>VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY<br>YYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL<br>APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS<br>GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL<br>GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGS<br>GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF<br>TFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYA<br>TYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED<br>TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS<br>SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS<br>LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQK<br>PGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKA<br>ALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTK<br>LTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP<br>PKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNW<br>YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLH<br>QDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQP<br>REPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD<br>IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK<br>LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL<br>SLSPGK | 1094 |
| | 제 2 절반 항체 (Fc 서열 도시하지 않음) | FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKD<br>KVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNL<br>TSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESLPSPTL<br>TCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRGLIMYSWDCP<br>MEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPLFN<br>TTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGS | 779 |
| | 제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함) | FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKD<br>KVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNL<br>TSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESLPSPTL<br>TCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRGLIMYSWDCP<br>MEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPLFN<br>TTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGSDKTHTCPPCP<br>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV<br>DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY<br>ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQ<br>VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT | 1095 |

표 23

| 삼중특이성 명칭 | 사슬 설명 | 서열 | 서열번호 |
|---|---|---|---|
| | | PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | |
| | 제 1 절반 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC | 780 |
| CD19_CTL119 _CD3_16nM-CD58_IgV 삼중특이성 | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 도시하지 않음) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYG VSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSR VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQK PGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKA ALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTK LTVLGGGGS | 778 |
| | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYG VSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSR VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQK PGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKA ALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTK LTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK | 1094 |

[1221]

표 23

| 삼중특이성 명칭 | 사슬 설명 | 서열 | 서열번호 |
|---|---|---|---|
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 도시하지 않음) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKD KVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNL TSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGS | 760 |
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKD KVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNL TSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGS DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1078 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC | 780 |
| CD19_CTL119 _CD3_16nM-CD58_IgV_ V45C_M105C 삼중특이성 | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 도시하지 않음) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYG VSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSR VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQK PGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKA ALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTK LTVLGGGGS | 778 |
| | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYG VSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSR VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED | 1094 |

[1222]

[1223]

표 23

| 삼중특이성 명칭 | 사슬 설명 | 서열 | 서열번호 |
|---|---|---|---|
| | | TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQK PGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKA ALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTK LTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK | |
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 도시하지 않음) | SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKD KVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNL TSSDEDEYECESPNITDTMKFFLYVLESGS | 781 |
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKD KVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNL TSSDEDEYECESPNITDTMKFFLYVLESGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1096 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC | 780 |
| CD19_CTL119 _CD3_16nM-CD58_ IgV V54C_G88C 삼중특이성 | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 도시하지 않음) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYG VSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSR VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQK PGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKA | 778 |

표 23

| 삼중특이성 명칭 | 사슬 설명 | 서열 | 서열번호 |
|---|---|---|---|
| | | ALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTK LTVLGGGGS | |
| | 제 1 결합 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYG VSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSR VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQK PGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKA ALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTK LTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK | 1094 |
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 도시하지 않음) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKD KVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSCSLTIYNL TSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGS | 782 |
| | 제 2 결합 항체 (Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKD KVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSCSLTIYNL TSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | 1097 |
| | 제 1 결합 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC | 780 |

[1224]

표 23

| 삼중특이성 명칭 | 사슬 설명 | 서열 | 서열번호 |
|---|---|---|---|
| CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58_IgV V45C_M114C 삼중특이성 | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 도시하지 않음) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYG VSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSR VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQK PGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKA ALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTK LTVLGGGGS | 778 |
| | 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYG VSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSR VTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHY YYGGSYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQK PGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKA ALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTK LTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK | 1094 |
| | 제 2 절반 항체 (Fc 서열 도시하지 않음) | SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKD KVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNL TSSDEDEYEMESPNITDTCKFFLYVLESGS | 783 |
| | 제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKD KVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNL TSSDEDEYEMESPNITDTCKFFLYVLESGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC | 1098 |

[1225]

표 23

| 삼중특이성 명칭 | 사슬 설명 | 서열 | 서열번호 |
|---|---|---|---|
| | | KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCR EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK | |
| | 제 1 절반 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLN WYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC | 780 |

[1226]

[1227] 삼중특이성 결합 분자를 HEK293 세포에서 각 사슬의 공동 형질감염에 의해 일시적으로 발현시켰다.

[1228] 간략하게, 형질감염 시약으로 PEI를 사용하여 형질감염을 수행하였다. 소규모(5 ℓ 미만) 형질주입을 위해, 세포는 5% CO2에서 습윤 항온처리기(85%)에서 오비탈 진탕기(115 rpm)에 진탕 플레이크에서 성장되었다. 플라스미드를 1 DNA: 3 PEI의 최종 비로 PEI와 합하였다. 1 mg/ℓ 배양물의 플라스미드를 200만 개 세포/mℓ 혈청 배지로 형질감염에 사용하였다. 5일의 발현 후에, 원심분리 및 여과를 통한 배지의 청징에 의해 TBM을 수확하였다. 1 mℓ 수지/100 mℓ의 상청액을 사용한 항-CH1 친화도 배치 결합(CaptureSelect IgG-CH1 Affinity Matrix, ThermoFisher Scientific, 미국 매사추세츠 주 월섬 소재) 또는 단백질 A(rProteinA Sepharose, Fast flow, GE Healthcare, 스웨덴 웁살라 소재) 배치 결합을 통해 정제를 수행하였다. 단백질을 부드럽게 혼합하면서 최소 2시간 동안 결합시키고, 상청액을 중력 여과 칼럼에 로딩하였다. 수지를 20 내지 50 CV의 PBS로 세척하였다. TBM을 20 CV의 50 mM 시트르산염, 90 mM NaCl pH 3.2, 50 mM 수크로스로 용리시켰다. 용리된 TBM을 1 M의 시트르산나트륨 50 mM의 수크로스를 사용하여 pH 5.5로 조정하였다. 응집체가 존재할 경우 최종 연마 단계로서 Hi Load 16/60 Superdex 200 등급 칼럼(GE Healthcare Life Sciences, 스웨덴 웁살라 소재)을 사용하여 분취용 크

기 배제 크로마토그래피를 수행하였다. 발현된 TBM의 단백질의 정체가 1차 아미노산 서열에 대해 예측된 질량과 일치하는지 확인하기 위하여, 단백질을 질량 분석법과 결합된 고성능 액체 크로마토그래피로 분석하였다.

[1229] **8.13.2. 결과**

[1230] 하기 표 24에 제시된 바와 같이, 안정화 디설파이드 변이체의 포함은 정제 시 증가된 응집체 함량의 전체 발현 수율에 부정적인 영향을 미치지 않았다.

[1231] [표 24]

[1232]

| 표 24 | | |
|---|---|---|
| | 발현 (mg/L) | HMWS% |
| CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58_전체 ECD 삼중특이성 (전체 ECD WT) | 20 | <10% |
| CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58_IgV 삼중특이성 (IgV WT) | 20 | ~10 |
| CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58_IgV_ V45C_M105C 삼중특이성 (IgV V45C_M105C) | 55 | ~10 |
| CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58_ IgV V54C_G88C 삼중특이성 (IgV V54C_G88C) | 65 | ~10 |
| CD19_CTL119_CD3_16nM-CD58 _ IgV V45C_M114C 삼중특이성 (IgV V45C_M114C) | 63 | ~10 |

[1233] **8.14. 실시예 14: CD58 변이체를 함유하는 TBM을 이용한 재지시된 T 세포의 세포독성**

[1234] 변이체 CD58 도메인을 함유하는 실시예 13의 TBM을 종양 표적 세포에서 T 세포 매개 세포자멸사를 유도하는 이들의 가능성에 대해 분석하였다.

[1235] **8.14.1. 재료 및 방법**

[1236] 간략하게, huCD19-발현 Nalm6 표적 세포를 조작하여 반딧불이 루시퍼라제를 발현시켰다. 세포를 수확하고, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지(Invitrogen # 11875-093)에 재현탁시켰다. 웰당 10,000개의 표적 세포를 편평 바닥 96-웰 플레이트에서 플레이팅시켰다. 인간 pan T 효과기 세포를 동결보존된 PBMC(Cellular Technologies Limited #CTL-UP1)로부터의 두 명의 공여자로부터의 MACS 음성 선택(Miltenyi Biotec #130-096-535)을 통해 단리시킨 후, 플레이트에 첨가하여 5:1의 최종 E:T 비를 얻었다. 공동 배양한 세포를 모든 작제물 및 대조군의 연속 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 정규화의 경우, 평균 최대 발광은 효과기 세포와 함께, 그러나 임의의 시험 작제물 없이, 공동 배양한 표적 세포를 나타낸다. 37℃, 5% CO2에서 24 또는 48시간의 인큐베이션 후에, OneGlo 루시퍼라제 기질(Promega #E6120)을 플레이트에 첨가하였다. 10분의 인큐베이션 후에 Envision 플레이트 판독기 상에서 발광을 측정하였다. 다음의 식을 이용하여 특이적 용해 백분율을 계산하였다: 특이적 용해(%) = (1- (샘플 발광/평균 최대 발광)) * 100

[1237] **8.14.2. 결과**

[1238] 도 15에 도시된 바와 같이, 변이체 CD58 도메인을 함유하는 TBM은 야생형 CD58과 비슷한 TBM에 대한 세포독성 활성을 보여준다.

[1239] **8.15. 실시예 15: CD58 변이체를 함유하는 TBM을 이용한 T 세포 활성화**

[1240] 1차 T 세포 활성화에 대한 대안으로서, Jurkat-NFAT 리포터 세포주를 사용하여 변이체 CD58 도메인을 함유하는 실시예 13의 TBM의 기능적 활성을 평가하였다.

[1241] **8.15.1. 재료 및 방법**

[1242] Jurkat T 세포주(E6-1)를 NFAT 루시퍼라제 리포터 작제물로 형질감염시키고, PMA 및 이오노마이신 자극에 따른 NFAT 리포터의 강한 유도에 기초한 추가 특성화를 위하여 NFAT-LUC 리포터가 있는 안정적인, 클론성 세포주 Jurkat 세포(JNL)를 선택하였다.

[1243] NFAT의 비특이적 활성화를 결정하기 위하여 Jurkat 리포터 세포주를 사용하였다.

[1244] 정제된 TBM을 대상으로 표적 세포의 부재 하에 NFAT 활성화를 유도하는 가능성에 대해 테스트하였다.

[1245] NFAT-LUC 리포터를 함유하는 Jurkat 세포(JNL)를 0.5 ug/mℓ의 퓨로마이신과 함께 2 mM 글루타민 및 10%의 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI-1640 배지에서 성장시켰다. 웰당 100,000개의 JNL 세포를 평판 96웰 플레이트에 플레이팅하고, TBM 및 대조군의 연속 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 37℃, 5% CO2에서 6시간의 인큐베이션 후에, OneGlo 루시퍼라제 기질(Promega #E6120)을 플레이트에 첨가하였다. 10분의 인큐베이션 후에 Envision 플레이트 판독기 상에서 발광을 측정하였다.

[1246] **8.15.2. 결과**

[1247] 도 16에 도시된 바와 같이, 변이체 CD58 도메인을 함유하는 TBM은 야생형 CD58을 함유하는 TBM과 비슷하거나 더 낮은 종양 비의존적(즉, 표적 세포 비특이적) 활성화 수준을 보여준다.

[1248] **8.16. 실시예 16: 다양한 세포주에 대한 CD19 및 CD58 발현**

[1249] **8.16.1. 재료 및 방법**

[1250] APC 표지된 항-CD19(Biolegend, Cat# 302212) 및 APC 표지된 항-CD58(Biolegend, Cat# 330918) 및 각각의 아이소타입 대조군 항체를 이용한 유세포 분석에 의해 OCI-LY-19(인간 B 세포 비호지킨 림프종 세포주), Karpas-422(인간 B 세포 비호지킨 림프종 세포주), Toledo(인간 B 세포 비호지킨 림프종 세포주), 및 Nalm-6(B 세포 전구체 백혈병 세포주) 세포주에 대해 CD19 및 CD58의 세포 표면 발현을 결정하였다. 샘플을 BD LSR Fortessa에서 실행하였으며, FlowJo를 사용하여 분석하였다.

[1251] **8.16.2. 결과**

[1252] 세포주는 상이한 수준의 CD19 및 CD58 발현을 갖는다(도 17a 내지 도 17h). 세포주 중 CD19 발현에 대한 순위는 OCI-LY-19 > Karpas 422 > Toledo = Nalm-6이었다. CD58 발현에 대한 순위는 OCI-LY-19 > Nalm-6 > Karpas = Toledo였다.

[1253] **8.17. 실시예 17: NEG258 기반 TBM 대 CD2에 결합하지 않는 1개의 아암의 BBM 및 CD19에 결합하지 않는 TBM의 RTCC 및 사이토카인 분비 활성**

[1254] CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3 hi BSP1, 및 CD3hi TSP1C(H 변이체)를 Karpas422 표적 세포에서 T 세포 매개 세포자멸사를 유도하는 이들의 가능성에 대해 비교하였다.

[1255] **8.17.1. 재료 및 방법**

[1256] 실시예 9에 기재된 재료 및 방법에 따라, 그러나 1:1의 최종 E:T 비 및 96시간 인큐베이션을 이용하여, huCD19 발현 Karpas422 표적 세포를 이용한 RTCC 분석을 수행하였다.

[1257] **8.17.2. 결과**

[1258] 도 18a 및 도 18b에 제시된 바와 같이, CD3hi TSP1, CD3med TSP1, 및 CD3hi BSP1는 Karpas422 표적 세포에 대한 세포독성 활성을 나타내며, CD3hi TSP1은 가장 높은 세포독성 활성을 갖는다.

[1259] **8.18. 실시예 18: 사이토카인 방출 분석**

[1260] CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3 hi BSP1, 및 CD3hi TSP1C(즉, H 변이체)를 Karpas422 세포의 존재 하에 사이토카인의 T-세포 매개 드노보 분비를 유도하는 능력에 대해 분석하였다.

[1261] **8.18.1. 재료 및 방법**

[1262] 실시예 10에서와 같이, 그러나 1:1의 최종 E:T 비 및 48시간의 인큐베이션에서 Karpas422 세포를 이용하여, 사이토카인 방출 검정을 수행하였다.

[1263] **8.18.2. 결과**

[1264] 도 19a 내지 도 19f에 도시된 바와 같이, CD3hi TSP1, CD3med TSP1, 및 CD3hi BSP1은 T 세포에 의한 사이토카인 분비를 유도했으며, CD3hi TSP1은 최고 수준의 사이토카인 분비를 유도하였고, 다음으로 CD3med TSP1이었는데, 이는 CD3hi BSP1과 유사하였다.

[1265] **8.19. 실시예 19: T 세포에 대한 TBM 및 BBM 결합**

[1266] T 세포에 대한 CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C(H 변이체)의 결합을 유세포 분석을 사용하여 평가하였다.

[1267] **8.19.1. 재료 및 방법**

[1268] 이전에 2 Leukopak 공여자(Hemacare)로부터 단리하여 냉동보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 해동시키고, Pan T 세포를 제조사의 프로토콜에 따라 Pan T 세포 단리 키트(인간)(Miltenyi Biotec, Cat# 130-096-535)를 사용하여 음성 선택에 의해 단리하였다. T 세포를 FACS 완충액에 재현탁시키고, 96웰 둥근 바닥 플레이트의 각 웰에 100,000개의 세포를 첨가하였다. 33 ㎍/㎖ 내지 0.005 ㎍/㎖ 범위의 CD3med TSP1, CD3hi TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C의 희석 계열을 세포에 첨가하고 얼음 위에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 2회 세척하고, 100 ㎕의 항-인간 IgG 2차 항체에 재현탁시키고, 얼음 위에서 추가로 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 2회 세척하고, 100 ㎕의 고정 가능한 생존능 염료에 재현탁시키고 30분 동안 얼음 위에서 인큐베이션하였다. 다시 2회 세척한 후, 세포를 120 ㎕의 FACS 완충액에 재현탁시켰다. 그런 다음, 세포를 BD LSR Fortessa에서 실행하고, FlowJo를 사용하여 데이터를 분석하여 항-인간 IgG 2차 항체의 MFI를 결정했으며, 이를 항체 농도에 대해 도표화하였다.

[1269] **8.19.2. 결과**

[1270] 모든 항체는 T 세포에 대해 상이한 정도의 결합을 나타내었다(도 20). CD3hi TSP1이 가장 강력한 결합제였고, 다음으로 CD3med TSP1이었으며, BSP1은 가장 약한 결합제였다. 이론에 얽매이지 않고, TBM의 개선된 결합은 CD2 및 CD3 아암의 공동 맞물림에 기인할 수 있고, 이에 의해 T 세포에 대한 결합력을 증가시키는 것으로 여겨진다.

[1271] **8.20. 실시예 20: TBM 및 BBM 매개의 T 세포 증식.**

[1272] CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C(H 변이체) 및 블리나투모맙을 대상으로 CD19를 발현하는 OCI-LY-19, Karpas422 및 Toledo 표적 세포와의 공동 배양 시 T 세포 증식을 유도하는 이들의 능력에 대해 평가하였다.

[1273] **8.20.1. 재료 및 방법**

[1274] 간략하게, 반딧불이 루시퍼라제를 안정적으로 발현하는 OCI-LY-19, Karpas422 및 Toledo 표적 세포를 T 세포 배지(TCM)(RPMI-1640(ThermoFisher Scientific, Cat# 11875-085), 10% FBS(Seradigm, Cat# 1500-500), 1% L-글루타민(Thermo Fisher Scientific, Cat# 25830-081), 1% 비필수 아미노산(Thermo Fisher Scientific, Cat# 11140-050), 1% Pen/Strep(Thermo Fisher Scientific, Cat# 15070063), 1% HEPES(Thermo Fisher Scientific, Cat# 15630080), 피루브산나트륨(Thermo Fisher Scientific, Cat# 11360-070), 0.1% 베타-메르캅토에탄올(Thermo Fisher Scientific, Cat# 21985-023)]에서 96웰 플레이트에 플레이팅하였다. 이전에 2명의 Leukopak 공여자로부터 단리 및 냉동보존된 PBMC를 해동시키고, (앞서 기재한 바와 같이) Pan T 세포를 단리하였다. 단리된 T 세포는 제조사의 프로토콜에 따라 5 μM Cell Trace Violet(CTV)(Thermo Fisher Scientific, Cat# C34557)로 표지하였고, 1:3의 E:T 비로 표적 세포와 공동 배양하였다. 2.5 nM~0.0006 nM 범위의 CD3med TSP1, CD3hi TSP1, CD3hi BSP1, CD3hi TSP1C 및 블리나투모맙의 희석 시리즈를 포에 첨가하고, 플레이트를 5% CO2, 37ºC 인큐베이터에서 96시간 동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후, 세포를 제조사의 지침에 따라 수확하고, 인간 TruStain FcX(Fc Block)(Biolegend, Cat# 422302)로 처리하고, 고정 가능한 생존능 염료 eFlour 780(ThermoFisher Scientific, Cat# 65-0865-14)로 염색하고, 그 다음 PerCP-Cy5.5 접합된 항-인간 CD3 mAb(Biolegend, Cat# 317336)로 염색하였다. 모든 염색 단계를 제조사의 프로토콜에 따라 수행하였다. BD LSR Fortessa 및 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 유세포 분석을 수행하여 CD3 염색 및 세포 Trace Violet 염료의 희석에 기초하여 증식된 CD3+ T 세포(%)를 결정하였다.

[1275] **8.20.2. 결과**

[1276] 모든 CD19 표적화 항체는 상이한 CD19 발현 표적 세포주와의 공동 배양 시 T 세포의 증식을 유도하였다(도 21a 내지 도 21c). T 세포 증식 효과는 용량 의존적이었고, CD3hi TSP1은 CD3med TSP1 및 CD3hi BSP1보다 더 강력한 활성을 보였다. 대조군 항체는 T 세포 증식을 유도하지 않아, T 세포 증식을 위해 CD19 표적 특이적 맞물림이 필요함을 나타내었다. 블리나투모맙은 OCI-LY-19 및 Toledo 세포의 존재 하에 가장 강력한 T 세포 증식을 매개하였다. Karpas420의 존재 하에, 증식된 T 세포의 최대 백분율에 의해 제시된 바와 같이 CD3hi TSP1은 T 세포 증식을 더욱 효과적으로 유도하였다.

[1277] **8.21. 실시예 21: 상이한 CD3 친화도를 갖는 NEG258 기반 TBM 대 BBM 및 블리나투모맙의 RTCC 활성**

[1278] 상이한 친화도를 갖는 CD3 결합 아암을 함유하는 NEG258 기반 TBM(CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1(H 변이체)) 및 BBM(CD3hi BSP1(H 변이체))를 Karpas422 표적 세포에서 T 세포 매개 세포자멸사를 유도하는 이들의 가능성에 대해 비교하였다. 연구는 대조군으로 블리나투모맙도 포함하였다.

[1279] **8.21.1. 재료 및 방법**

[1280] 실시예 9에 기재된 재료 및 방법에 따라, 그러나 1:1의 최종 E:T 비 및 96시간 인큐베이션을 이용하여, huCD19 발현 Karpas422 표적 세포를 이용한 RTCC 분석을 수행하였다.

[1281] **8.21.2. 결과**

[1282] 도 22a 내지 도 22b에 도시된 바와 같이, 두 유형의 TBM은 Karpas422 세포에 대해 세포독성 활성을 보여준다. TBM은 BBM에 비해 우수한 세포독성 활성을 나타내었다. CD3hi TSP1은 블리나투모맙에 비해 유사하거나 우수한 세포독성 활성을 나타내었다.

[1283] **8.22. 실시예 22: 다수의 B 세포 림프종 세포주에 대한, 상이한 CD3 친화도를 갖는 NEG258 기반 TBM 대 BBM 및 CD19에 결합하지 않는 TBM의 RTCC 활성**

[1284] CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1, 및 CD3hi TSP1C(H 변이체)를 Oci-Ly19, Toledo, Nalm6, Nalm6 KO 및 K562 표적 세포에서 T 세포 매개 세포자멸사를 유도하는 이들의 가능성에 대해 비교하였다. Oci-Ly19, Toledo, Nalm6 세포는 hCD19 항원을 발현한다. hCD19 발현이 결여된 Nalm6 KO 및 K562 표적 세포는 표적 비의존적 사멸을 평가하기 위하여 사용하였다. 연구는 대조군으로 블리나투모맙도 포함하였다.

[1285] **8.22.1. 재료 및 방법**

[1286] CRISPR-CAS9 기술을 이용하여 Nalm6 모세포주로부터 Nalm6 KO를 생성하고, hCD19 발현을 결여함을 확인하였다. Oci-Ly19, Toledo, Nalm6, Nalm6 KO 및 K562 표적 세포를 조작하여 반딧불이 루시퍼라제를 발현시켰다. 실시예 9에 기재된 재료 및 방법에 따라, 그러나 1:1의 최종 E:T 비 및 48시간 인큐베이션을 이용하여, 상이한 세포주를 이용한 RTCC 분석을 수행하였다.

[1287] **8.22.2. 결과**

[1288] CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1은 Oci-Ly19, Toledo 및 Nalm6에 대해 세포독성 활성을 보여주었으나, 항원 음성 Nalm6 KO 및 K562에 대해서는 최소한의 활성을 보여주었다(도 23a 내지 도 23j). TBM은 BBM에 비해 우수한 세포독성 활성을 나타내었다. CD3hi TSP1은 블리나투모맙과 비슷한 세포독성 활성을 나타내었다.

[1289] **8.23. 실시예 23: 다수의 B 세포 림프종 세포주에 대한, 상이한 CD3 친화도를 갖는 NEG258 기반 TBM 대 BBM 및 CD19에 결합하지 않는 TBM의 사이토카인 방출 분석**

[1290] CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C(H 변이체)를 Oci-Ly19, Toledo, Nalm6, Nalm6 KO 및 K562 표적 세포에서 사이토카인의 T 세포 매개 드노보 분비를 유도하는 이들의 가능성에 대해 비교하였다. Oci-Ly19, Toledo, Nalm6 세포는 hCD19 항원을 발현한다. hCD19 발현이 결여된 Nalm6 KO 및 K562 표적 세포는 표적 비의존적 사이토카인 방출을 평가하기 위하여 사용하였다. 연구는 대조군으로 블리나투모맙도 포함하였다.

[1291] **8.23.1. 재료 및 방법**

[1292] 표적 세포를 수확하고, 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지(Invitrogen # 11875-093)에 재현탁시켰다. 웰당 5,000개의 표적 세포를 평판 384-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 인간 pan T 효과기 세포를 Ficoll 밀도 구배 원심분리에 의해 류코팩(Hemacare #PB001F-1)으로부터 분리한 동결보존된 PBMC로부터의 두 명의 공여자로부터의 음성 선택(Stemcell Technologies #17951)을 통해 단리하였다. 그런 다음, 정제된 T 세포를 플레이트에 추가하여 또는 1:1의 최종 E:T 비를 얻었다. 37℃, 5% CO2에서 48시간의 인큐베이션 후, 후속 분석을 위해 상청액을 수집하였다. 인간 사이토카인 맞춤형 3-플렉스 384 4-스팟 키트(MesoScale Discovery #N31IB-1)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 다중복합 ELISA를 수행하였다.

[1293] **8.23.2. 결과**

[1294] 도 24a 내지 도 24j에 도시된 바와 같이, NEG258 기반 TBM은 둘 다 Oci-Ly19, Toledo 및 Nalm6 세포와 함께 인큐베이션될 때 용량 의존적 방식으로 T 세포에 의해 상당한 사이토카인 분비를 유도한다. 항원 음성 Nalm6 KO

및 K562와 함께 인큐베이션할 때 최소한의 사이토카인 분비가 검출되었다.

[1295] **8.24. 실시예 24: Karpas 422 및 OCI-LY-19 세포주를 이용한 재주입 RTCC 분석**

[1296] CD3hi TSP1(H 변이체), CD3med TSP1(H 변이체), CD3hi BSP1(H 변이체), 및 블리나투모맙 처리된 T 세포의 사멸 활성에 대한 표적 세포 재주입의 효과를 용량 적정 재주입 RTCC 분석을 사용하여 결정하였다.

[1297] **8.24.1. 재료 및 방법**

[1298] 반딧불이 루시퍼라제를 안정적으로 발현하는 OCI-LY-19 및 Karpas422 표적 세포를 T 세포 배지(TCM)의 Costar 6 웰 플레이트에 플레이팅하였다. 이전에 2명의 Leukopak 공여자로부터 단리 및 냉동보존된 PBMC를 해동시키고, (앞서 기재한 바와 같이) Pan T 세포를 단리하였다. EC90 농도(OCI-LY-19의 경우 0.1 nM 및 Karpas 422의 경우 0.5 nM)의 CD3med TSP1, CD3hi TSP1, CD3hi BSP1, 및 블리나투모맙과 함께 1:1의 E:T 비에서 T 세포와 OCI-LY-19 또는 Karpas 422 세포의 공동 배양을 설정하였다. 플레이트를 OCI-LY-19의 경우 4일 동안, Karpas 422 세포의 경우 5일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시, 발광 신호를 이용하여 표적 세포의 사멸을 결정하였다. 각 항체 처리 조건으로부터 절대 T 세포 수도 결정하였다. 다음 라운드의 재주입을 위하여, 다양한 항체 조건에서 표적 세포의 사멸이 동등함을 확인하였다. T 세포 수를 상이한 항체 조건에 걸쳐 정규화하고, 두 표적 세포 모두에 대해 4일 인큐베이션과 함께 EC90 농도를 사용하여 1:1의 E:T에서 단일 농도 재시험감염의 또 다른 라운드를 설정하였다. 추가로, 각 세포주에 대해 4일의 인큐베이션이 적용된 상이한 항체 처리 조건을 갖는 T 세포를 사용하여 1:1의 E:T 및 2 nM 내지 0.000001 nM의 농도 범위에서의 용량 적정 RTCC를 설정하였다. 표적 세포의 사멸을 발광 신호를 사용하여 결정하여 용량 반응 곡선을 생성하였다. 주입 종료 시, 위의 과정을 Karpas 422에 대해 한 번 더, OCI-LY-19 세포에 대해 두 번 더 반복하였다. 분석 설정은 도 25a에 나타내었다.

[1299] **8.24.2. 결과**

[1300] 도 25b 내지 도 25h에서 알 수 있듯이, CD3hi TSP1은 CD3med TSP1 및 CD3hi TSP1과 비교하여 표적 세포를 이용한 반복적인 주입 시 사멸 능력을 더 잘 유지할 수 있었다. CD3med TSP1이 그 다음으로 우수했으며, CD3hi BSP1은 모든 항체 중에서 가장 활성이 낮았다. CD3hi TSP1은 각각 Karpas422 및 OCI-LY-19 세포에 대한 첫 2라운드 또는 3라운드의 재주입에서 블리나투모맙과 비교할 때 유사한 활성을 나타내었다. OCI-LY-19에 대한 마지막 재주입에서, CD3hi TSP1은 블리나투모맙보다 (EC50 및 최대 용해에서) 더 강력한 RTCC를 매개한 반면, Karpas422에 대해서는, 블리나투모맙은 유사한 EC50에도 불구하고 CD3hi TSP1보다 더 높은 최대 용해를 매개하였다.

[1301] **8.25. 실시예 25: Karpas 422 및 OCI-LY-19 세포주를 이용한 재주입 T 세포 표현형 분석**

[1302] CD3hi TSP1, CD3med TSP1, 및 CD3hi BSP1(H 변이체) 처리 T 세포에 대한 표적 세포 재주입의 영향을 단일 농도 재주입 분석을 이용하여 결정하였다.

[1303] **8.25.1. 재료 및 방법**

[1304] 반딧불이 루시퍼라제를 안정적으로 발현하는 OCI-LY-19 및 Karpas422 표적 세포를 T 세포 배지(TCM)의 Costar 6 웰 플레이트에 플레이팅하였다. 이전에 2명의 Leukopak 공여자로부터 단리 및 냉동보존된 PBMC를 해동시키고, (앞서 기재한 바와 같이) Pan T 세포를 단리하였다. T 세포 및 OCI-LY-19 또는 Karpas 422 세포의 공동 배양을 1:1의 E:T 비에서 설정하였고, 1 nM의 CD3hi BSP1, CD3med TSP1, 또는 CD3hi TSP1을 첨가하였다. 플레이트를 OC-LY-19의 경우 4일 동안, Karpas 422 세포의 경우 5일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 종료 시, 각 항체 처리 조건으로부터 표적 세포의 사멸 및 절대 T 세포 수를 결정하였다. T 세포 수를 상이한 항체 조건에 걸쳐 정규화하고, 총 3회의 주입에 대해, 두 표적 세포 모두에 대해 4일의 인큐베이션과 함께 이전의 주입과 동일한 방식으로 추가 2 라운드의 재주입을 설정하였다. 세 번째 주입 후, 상이한 항체 처리 조건으로부터의 T 세포를 Karpas 422 공동 배양으로부터 제2일 및 OCI-LY-19 공동 배양으로부터 제4일에 수확하고, 2개 분획으로 나누었다. 한 분획은 항-인간 CD3(Biolegend, Cat# 317324), CD4(Biolegend, Cat# 344608), CD8(BD Biosciences, Cat# 563795), CD27(Biolegend, Cat# 356412) 및 CD62L mAb(Biolegend, Cat# 304814)의 칵테일을 이용한 염색 전에 청색의 고정 가능한 생존능 염료(ThermoFisher Scientific, Cat# L23105)로 염색하였다. 제2 분획은 TCM에 1e6/㎖로 재현탁시키고, 세포 자극 칵테일(Tonbo Biosciences, Cat# TNB4975)로 4시간 동안 37℃에서 자극하였다. 그 후, 세포를 세척하고, 청색의 고정 가능한 생존능 염료(ThermoFisher Scientific, Cat# L23105), 항-인간 CD3(Biolegend, Cat# 317324), CD4(Biolegend, Cat# 344608), CD8(BD Biosciences, Cat# 563795)의 칵테일로 순차적으로 염색한 후, FoxP3 전사 인자 염색 세트(ThermoFisher Scientific, Cat# 00-5523-00)를 이용한 투과화 및 항-인간 IFNγ mAb(Biolegend, Cat# 400134) 및 IL-2 mAb(Biolegend, Cat# 400551) 또는 각각의 아이소타입 대조군을 이용한 최종 염색을 수행하였다. 모든 염색은 제조사의 프로토콜에 따라 수행하였다.

흐름 분석은 BD LSR Fortessa 및 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[1305] **8.25.2. 결과**

[1306] 도 26a 내지 도 26h(Karpas 422 모델) 및 도 26i 내지 도 26p(OCI-LY-19 모델)에 도시된 바와 같이, CD3hi TSP1은 CD3med TSP1 및 CD3hi BSP1보다 젊은 표현형의 T 세포의 풍부화를 더 잘 촉진하였다. CD3hi TSP1은 또한 테스트한 다른 CD19 결합제와 비교하여 T 세포로부터 더 나은 사이토카인 생성을 유도할 수 있었다.

[1307] **8.26. 실시예 26: CD19+ 표적 세포의 존재 하에 T 세포 증식 및 사이토카인 생성을 이끌어내는 CD3hi TSP1 대 CD3hi BSP1의 능력**

[1308] CD3hi TSP1 및 CD3hi BSP1(R 변이체)을 대상으로 CD19 발현 Nalm6 표적 세포와의 공동 배양 시 T 세포 증식, 사이토카인 생성 및 T 세포의 표면 마커 발현 변화를 유도하는 능력을 평가하였다.

[1309] **8.26.1. 재료 및 방법**

[1310] 반딧불이 루시퍼라제를 안정적으로 발현하는 Nalm-6 표적 세포를 분석 설정 당일 50 Gy로 조사하였다. 이전에 버피 코트 공여자(Bern Hospital)로부터 단리하여 냉동보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 해동시키고, 총 T 세포를 제조사의 프로토콜에 따라 인간 Pan T 세포 단리 키트(Miltenyi Biotec, Cat# 130-096-535)를 사용하여 음성 선택에 의해 단리하였다. 공동 배양을 위한 피더로 사용하기 위해 양성 분획(PBMC-T 세포 고갈이라 함)을 50 Gy로 조사하였다. EasySep™ 인간 CD8+ T 세포 풍부화 키트(Stem Cell, Cat# 19053)를 사용하여 음성 선택의 추가 단계에 의해 총 T 세포가 풍부한 음성 분획에서 $CD8^+$ T 세포를 단리하였다. 그런 다음, 본래 그대로의 $CD8^+$ 세포를 항-CD28 항체(Biolegend, Cat# 302922)로 염색하고, CD28 발현에 따라 FACSAria(BD)를 이용하여 $CD8^+CD28^+$ 및 $CD8^+CD28^-$로 분류하였다. 분류된 세포의 순도는 95%를 초과하였다.

[1311] 분류 후, T 세포를 제조사의 프로토콜에 따라 2.5 μM의 카르복시플루오레세인 석신이미딜 에스테르(CFSE, Thermo Scientific, Cat# C34554)로 표지하였다.

[1312] CFSE 표지된 T 세포의 각 T 세포 하위집합($CD8^+CD28^+$ 또는 $CD8^+CD28^-$)을 Nalm6 표적 세포와 공동 배양하고, 1:1의 효과기:표적(E:T) 비를 달성하기 위하여 50,000개의 T 세포 및 50,000개의 표적 세포를 시딩하였다. 세포를 희석하고 공동 플레이팅하여 1:3 또는 1:6의 추가 최종 E:T 비를 얻었다.

[1313] 조사된 PBMC-T 세포 고갈의 존재가 요구되는 공동 배양 조건에서, 10,000개의 PBMC를 플레이팅하여 효과기 T 세포:PBMC의 비가 5:1이 되게 하였다.

[1314] T 세포-종양 세포 공동 배양물을 T 세포 배지[RPMI-1640(ThermoFisher Scientific, Cat# 21875-034); 10% FBS HyClone(GE healthcare, Cat# SH30070.03); 1% 비필수 아미노산(Thermo Fisher Scientific, Cat# 11140-050); 1% Pen/Strep(Thermo Fisher Scientific, Cat# 15140122); 1% HEPES(Lonza, Cat# 17737E); 피루브산나트륨(Thermo Fisher Scientific, Cat# 11360-070); 50 μM 베타-메르캅토에탄올(Thermo Fisher Scientific, Cat# 31350)]에서 Costar 96웰 플레이트(Corning, Cat# 3585)에 플레이팅하였다.

[1315] T 세포 배지에 희석된 CD3hi TSP1 및CD3hi BSP1을 상이한 농도(1 nM, 0.1 nM 및 0.01 nM)로 세포에 첨가하고, 5% CO2, 37ºC 인큐베이터에서 72시간 동안 인큐베이션시켰다. 세포내 사이토카인 생산을 검출할 수 있게 하기 위해서, 플레이트를 PMA(50 ng/㎖; SIGMA, Cat# P1585))와의 공동 배양 마지막1.5시간 동안 인큐베이션시켰다. 이오노마이신(500 ㎍/㎖; Calbiochem, Cat#407950); 브레펠딘(10 ㎍/㎖; Cell Signaling, Cat#9972)도 인큐베이션의 마지막 1.5시간 동안 첨가하였다.

[1316] 72시간이 끝날 때 세포를 수확한 다음, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하여 생존능 염료인 Zombie Aqua(Biolegend, Cat#423102)로 염색하였다. 그 다음 세포를 FACS 완충액을 사용하여 2회 세척하고, 표면 마커에 대한 항체로 염색하였다: 항-CD2(Biolegend, Cat# 300214), 항-CD28(Biolegend, Cat# 302922), 항-CCR7(Biolegend, Cat# 353226) 및 항-CD45RO(Biolegend, Cat# 304216). 제조사의 지침에 따라 T 세포를 BD 사이토픽스 사이토펌 키트(cytofix cytoperm kit)(BD, Cat# 555028)로 처리하고 항-IFNg(Biolegend, Cat# 502509) 및 항-그랜자임 B 항체(BD, Cat# 560213)로 염색하여 세포내 IFN-g 및 그랜자임 B(GzB)를 검출하였다. 샘플을 FACS 완충액으로 세척하고 BD LSR Fortessa(BD)에서 획득하였다. 분석을 FLOWJO 소프트웨어(버전 10.6.0; Tree Star Inc.)로 수행하였다.

[1317] **8.26.2. 결과**

[1318] CD3hi TSP1 및 CD3hi BSP1 둘 모두는 CD19를 발현하는 표적 세포주 Nalm6과의 공동 배양 시 $CD28^+$ 및 $CD28^-$ T 세포의 증식을 유도하였다(도 27a 내지 도 27d). 그러나 CD3hi TSP1은 CD3hi BSP1에 비해 두 T 세포 하위집합의 증식을 유도하는 데 더 강력했다. 테스트한 두 농도와 사용된 상이한 E:T 비에서 효과가 관찰되었다. T 세포 증식에 대한 효과는 조사된 PBMC의 존재 또는 부재 하에서 관찰되었다.

[1319] 1 nM의 CD3hi BSP1의 존재 하에, IFN-g 또는 그랜자임 B(GzB)를 생성하는 T 세포의 백분율 측면에서 큰 차이는 관찰되지 않았지만, CD3hi TSP1의 존재 하에 두 사이토카인에 대한 중앙값 형광 강도(MFI)의 명확한 이동이 있어, 조사된 PBMC의 존재 하에 공동 배양될 때 특히 CD28- T 세포 중에서 IFNg 및 GzB의 발현 증가를 나타낸다(도 28a 내지 도 28d). 사이토카인 생성 T 세포에 대한 CD3hi TSP1의 효과는 0.1 nM에서 훨씬 더 두드러진다: 조사된 PBMC의 존재 및 부재 하에서 MFI로서 $CD28^-$ 및 $CD28^+$ T 세포 하위집합 내에서 $GzB^+$ T 세포 및 $IFNg^+$ T 세포에서 명백한 증가가 있었다(도 28e 내지 도 28h). 더욱이, CD28- T 세포 IFNg+GzB+의 비율(%)은 또한 CD3hi TSP1의 존재 하에서 더 두드러졌다(도 28i 내지 도 28l).

[1320] CD45RO 및 CCR7의 발현 프로파일의 조합은 상이한 T 세포 집단의 분포를 정의한다: 나이브($CD45RO^-CCR7^+$), 중심 기억(CM)($CD45RO^+CCR7^+$), 효과기 기억(EM)($CD45RO^+CCR7^-$) 및 말기 분화(TEMRA)($CD45RO^-CCR7^-$). T 세포 표면 표현형의 변화를 도 29에 제시하였다. 분류 직후, 또한, 72시간의 공동 배양 후에 관찰된, 상이한 T 세포 집단의 균질한 분포를 유지하는 $CD28^+$ 세포에 대한 CD3hi 분자의 주요한 효과는 없었다. 반대로, $CD28^-$ 세포에 대한 CD3hi TSP1의 효과는 있었다. 분류 후 CD28- 세포는 거의 전적으로 TEMRA 표현형을 보여주었지만, CD3hi TSP1로 72시간 처리한 후, CD28- 세포는 중심 기억/효과기 기억 표현형을 다시 획득했으며, 동시에 더 말기 분화된(TEMRA) 프로파일을 가진 세포의 비율은 감소했다.

[1321] **8.27. 실시예 27: CD19+ 표적 세포에 대한 재지시된 T 세포 세포독성 활성(RTCC)을 이끌어내는 CD3hi TSP1 대 CD3hi BSP1 분자의 능력**

[1322] 루시퍼라제 유전자를 발현하도록 조작하고, CD8 T 세포 하위집합의 세포독성 활성을 이끌어내는 CD3hi TSP1 및 CD3hi BSP1(R 변이체)의 능력을 측정하기 위해 CD8 T 세포 집단을 분류한, CD19+ Nalm6 세포로 RTCC 분석을 설정하였다.

[1323] **8.27.1. 재료 및 방법**

[1324] 이전에 버피 코트 공여자(Bern Hospital)로부터 단리하여 냉동보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 해동시키고, 총 T 세포를 제조사의 프로토콜에 따라 Pan T 세포 단리 키트(인간)(Miltenyi Biotec, Cat# 130-096-535)를 사용하여 음성 선택에 의해 단리하였다. 공동 배양을 위한 피더로 사용하기 위해 양성 분획(PBMC-T 세포 고갈이라 함)을 50 Gy로 조사하였다.

[1325] 그 후, EasySep™ 인간 $CD8^+$ T 세포 풍부화 키트(Stem Cell, Cat# 19053)를 사용하여 음성 선택의 추가 단계에 의해 총 T 세포가 풍부한 음성 분획에서 CD8+ T 세포를 단리하였다. 그런 다음, 본래 그대로의 $CD8^+$ 세포를 항-CD28 항체(Biolegend, Cat# 302922)로 염색하고, CD28 발현에 따라 FACSAria(BD)를 이용하여 $CD8^+CD28^+$ 및 $CD8^+CD28^-$로 분류하였다. 분류된 세포의 순도는 95%를 초과하였다.

[1326] 그 후, 각 T 세포 하위집합($CD8^+CD28^+$ 또는 $CD8^+CD28^-$)을 384웰의 평판 미세역가 플레이트(ThermoFisher Scientific, Cat#142761)에서 동등한 수의 Nalm6 표적 세포와 함께 공동 배양하여 1:1의 효과기:표적(E:T) 비(3,000개의 T 세포 및 3,000개의 표적 세포)를 달성하였다. T 세포 배지[RPMI-1640(ThermoFisher Scientific, Cat# 21875-034), 10% FBS HyClone(GE healthcare, Cat# SH30070.03), 1% 비필수 아미노산(Thermo Fisher Scientific, Cat# 11140-050), 1% Pen/Strep(Thermo Fisher Scientific, Cat# 15140122), 1% HEPES(Lonza, Cat# 17737E), 피루브산나트륨(Thermo Fisher Scientific, Cat# 11360-070), 50 μM 베타-메르캅토에탄올(Thermo Fisher Scientific, Cat# 31350)]에서 공동 배양을 설정하였다. 세포를 희석하고 공동 플레이팅하여 1:3 또는 1:6의 추가 최종 E:T 비를 얻었다. 조사된 PBMC-T 세포 고갈의 존재가 요구되는 공동 배양 조건에서, 600개의 PBMC를 플레이팅하여 효과기 T 세포:PBMC의 비가 5:1이 되게 하였다.

[1327] CD3hi TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3hi TSP1C 항체 대조군을 상이한 농도(1 nM, 0.1 nM 및 0.01 nM)로 세포에 첨가하였다.

[1328] 플레이트를 5% CO2와 함께 37℃ 인큐베이터에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 공동 인큐베이션 후, One-Glo(Promega, Cat# E6110)를 모든 웰에 첨가하고, 발광 신호를 ELISA 판독기 4.18 1(Biotek, Synergy H1)에서 후속적으로 측정하였다. One-Glo가 있는 표적 세포가 최대 신호로 사용되었다. 표적 세포의 RTCC(%)를 다음 식을 사용하여 계산하였다: [100- (샘플/최대 신호)*100%].

[1329] **8.27.2. 결과**

[1330] 결과는 도 30a 내지 도 30d에 제시되어 있다. CD3hi TSP1 및 CD3hi BSP1 모두 대조군 항체 CD3hi TSP1C와 비교할 때 CD19+ Nalm6-luc 표적 세포에 대한 RTCC 활성을 매개하였다. 0.1 nM 또는 1 nM의 CD3hi TSP1이 사용되었을 때, CD3hi TSP1 매개 RTCC의 증가는 다른 처리와 비교하여 (조사된 피더의 존재 하에) $CD8^{+}CD28^{-}$ T 세포를 이용한 설정에서 관찰되었다.

[1331] **8.28. 실시예 28: NSG 마우스에서 OCI-LY-19 미만성 거대 B 세포 림프종 종양 모델의 입양 전달 적응에서 CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1의 항종양 활성**

[1332] CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1(H 변이체)의 항종양 활성을 NSG 마우스의 OCI-LY-19 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) 종양 모델에서 연구하였다.

[1333] **8.28.1. 재료 및 방법**

[1334] 제0일에, OCI-LY-19-Luc 세포를 수확하고, $500\times10^{6}$개의 세포/㎖의 농도에서 행크 균형 염 용액(HBSS)에 현탁시켰다. 약 6주령의 암컷 NOD.Cg-Prkdcscid I12rgtm1Wjl/SzJ 마우스(NSG 마우스)(Jackson Laboratories, 메인 주)에게 우측 옆구리에 200 ㎕로 피하로 $5\times10^{6}$개의 OCI-LY-19 세포를 주사하였다. 종양 접종 후 7일에, 각각의 마우스는 측면 꼬리 정맥에서 IV 주사를 통해 100 ㎕로 $15\times10^{6}$개의 말초혈액 단핵세포(PBMC)의 입양 전달(AdT)을 받았다. PBMC는 인간 류코팩으로부터 이전에 단리되어, 동결되고, 사용까지 기상 액체 질소 탱크에서 Cryostor10 매질에 저장되었다. AdT 바로 전에, PBMC를 해동시켜, 행크 균형 염 용액(HBSS) 중에 $100\times10^{6}$개 세포/㎖의 농도로 현탁시켰다. 종양 부담(TB)이 기계식 캘리퍼를 통해 측정된 평균 약 200 $mm^{3}$ 부피에 도달하였을 때, 마우스(n=8/군)를 0.003 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.1 mg/kg 또는 0.3 mg/kg의 용량 수준의 CD3hi TSP1 또는 CD3med TSP1의 단일 IV 투여로 치료하였다. 각각의 항체의 항종양 활성을 종양 이식물 및 AdT는 받았지만 치료를 받지 않은 비치료된 대조군(종양 + AdT)과 비교하였다(표 25). 종양 단독군은 비치료된 대조군으로 관찰된 동종이계 반응을 측정하기 위하여 포함되었다. 모든 치료는 개별 마우스 체중에 따라 10 ㎖/kg으로 투여되었다. 항종양 활성은 비치료된 대조군에서의 변화에 대한 종양 부담의 변화 백분율(%ΔT/ΔC) 또는 퇴화(%)에 의해 결정하였다.

[1335] 종양 부담 및 체중은 매주 2회 기록하였다. 종양 부담은 생물발광 영상화 시스템(IVIS200, Perkin Elmer)을 사용하여 p/s 단위의 생물발광 신호 강도에 의해 측정하였다. 항종양 활성을 $\Delta TB \geq 0$인 경우 식: $100\times\Delta TB_{\text{치료, 시간}}/\Delta TB_{\text{대조군, 시간}}$을 사용하여 %ΔT/ΔC에 의해서; 또는 $\Delta TV<0$인 경우 퇴화 %: $(-1\times(100\times(TB_{\text{최종}}-TB_{\text{초기}})/TB_{\text{초기}})$에 의해서 결정하였다. $TB_{\text{초기}}$는 치료 개시일의 종양 부담이다. 42% 미만의 %ΔT/ΔC 값은 항종양 활성이 있는 것으로 간주하였다. 체중 변화 백분율을 하기 식을 이용하여 결정하였다: $100\times((BW_{\text{시간}}-BW_{\text{초기}})/BW_{\text{초기}})$. Dunnett 다중 비교 시험에 의해 일원 분산분석을 사용한 통계 분석은 Graphpad Prism 소프트웨어, 버전 7.03을 이용하여 수행되었다.

[1336] OCI-LY-19 이식 후 제25일에, 비치료된 대조군으로부터의 모든 동물을 종양 부담으로 인해 안락사시켰다.

[1337] **8.28.2. 결과**

[1338] 이 연구는 최소 동종이계 반응을 가졌다(도 31a 내지 도 31b).

[1339] 0.1 mg/kg 및 0.3 mg/kg에서의 CD3hi TSP1에 의한 항체 치료는 각각 72.41% 및 84.50%의 유의미한 종양 퇴화를 초래하였다. 0.03 mg/kg에서의 CD3hi TSP1에 의한 항체 치료는 13.74%의 종양 퇴화를 초래하였다. 0.003 mg/kg에서의 CD3hi TSP1에 의한 항체 치료는 1.38% ΔT/ΔC에서 유의미한 항종양 활성을 나타내었다. 0.003 mg/kg 용량 수준에서의 CD3hi TSP1에 의한 항체 치료는 이 모델에서 활성이 아니었다(표 25; 도 31a).

[1340] CD3hi TSP1에 의한 항체 연관 체중 감소는 없었다. CD3hi TSP1에 의한 치료로 관찰된 체중 변화는 이식편 대 숙

주 질환(GvHD)의 발생으로 인한 것일 가능성이 높았다. 체중 감소는 질환 부담 및 GvHD의 발생 둘 다에 대한 종점 매개변수이다. PBMC 주사 후 35 내지 42일(종양 이식 후 28 내지 35일)에, 동물은 GvHD에 기인한 체중 감소를 나타내기 시작하였다. 높은 종양 부담을 갖는 동물은 또한 질환-부담 연관 체중 감소를 나타냈다. 연구 과정에 걸쳐, 체중은 종양 이식일에 취한 초기 측정치에 비해 증가하였다(표 25, 도 32a). 그러나, 연구 종료 시, 피크 증가에 비해 관찰된 체중 감소는 GvHD 및 질환-부담 유도된 체중 감소를 나타낸다.

[1341] CD3med TSP1에 의한 항체 치료는 0.1 mg/kg(5.60% 퇴화) 및 0.3 mg/kg(36.33% 퇴화)에서 유의미한 항종양 반응을 초래하였다. CD3med TSP1에 의한 치료는 0.03 mg/kg 용량 수준에 대해 7.39%의 %ΔT/ΔC 값으로 유의미한 항종양 반응을 초래하였다. 0.003 및 0.01 mg/kg에서의 CD3med TSP1에 의한 항체 치료는 이 모델에서 활성이 아니었다(표 26, 도 31b).

[1342] CD3med TSP1에 의한 항체 연관 체중 감소는 없었다. GvHD의 발생으로 인한 체중 감소는 연구 종료 시까지 이 작제물에 대해 관찰되지 않았다(표 26, 도 32b).

[1343] [표 25]

표 25

| 시험 제제 | 용량 (mg/kg) | 스케줄 | 종양 반응 | | | 숙주 반응 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ΔT/ΔC (%) | 퇴화 (%) | 용량 후로부터의 Δ 종양 부담 ($mm^3$) (평균) 제 25 일 | 용량 후로부터의 Δ 체중 (%) (평균±SEM) 제 25 일 | 생존율(생존자/총) |
| 종양 단독 | 해당 없음 | -- | 100 | -- | 952.252 | | 5/5 |
| 종양+ AdT | 해당 없음 | -- | 100 | -- | 822.216 | | 8/8 |
| CD3hi TSP1 | 0.003 | 단일 용량/IV | 24.20 | -- | 198.9588 | 1.7±1.6 | 8/8 |
| CD3hi TSP1 | 0.01 | 단일 용량/IV | 1.38 | -- | 11.37875 | -0.7±1.8 | 8/8 |
| CD3hi TSP1 | 0.03 | 단일 용량/IV | -- | 13.74* | -29.7413 | 1.9± 2.0 | 8/8 |
| CD3hi TSP1 | 0.1 | 단일 용량/IV | -- | 72.41* | -155.988 | 1.2±2.3 | 8/8 |
| CD3hi TSP1 | 0.3 | 단일 용량/IV | -- | 84.50* | -187.737 | -0.4±1.0 | 7/7** |

*$p < 0.05$, Dunnett 다중 비교 시험
**한 마리의 동물을 연구로부터 제외시킴.

[1344]

[1345] [표 26]

표 26

| 시험 제제 | 용량 (mg/kg) | 스케줄 | 종양 반응 | | | 숙주 반응 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ΔT/ΔC (%) | 퇴화 (%) | 초기로부터의 Δ 종양 부담 ($mm^3$) (평균) 제 25 일 | 초기로부터의 Δ 체중 (%) (평균±SEM) | 생존율(생존자/총) |
| CD3med TSP1 | 0.003 | 단일 용량/IV | 45.36 | -- | 372.94 | 4.2±2.1 | 8/8 |
| CD3med TSP1 | 0.01 | 단일 용량/IV | 57.13 | -- | 469.6988 | 5.7±2.7 | 8/8 |
| CD3med TSP1 | 0.03 | 단일 용량/IV | 7.39 | -- | 60.7375 | 2.6±1.6 | 8/8 |
| CD3med TSP1 | 0.1 | 단일 용량/IV | -- | 5.60* | -12.1488 | 3.3±2.0 | 8/8 |
| CD3med TSP1 | 0.3 | 단일 용량/IV | -- | 36.33* | -78.7388 | 3.54±1.4 | 8/8 |

*p < 0.05, Dunnett 다중 비교 시험

[1346]

[1347] **8.29. 실시예 29: huCD34+ NSG 마우스에서 DLBCL 피하 종양 모델의 적응에서 OCI-LY-19의 다중 용량의 CD3 TSP1, CD3hi BSP1 및 CD3med TSP1 후의 항종양 활성**

[1348] CD3hi TSP1, CD3hi BSP1, 및 CD3med TSP1(H 변이체)의 항종양 활성을 huCD34+ NSG 마우스의 OCI-LY-19 DLBCL 피하 종양 모델에서 연구하였다.

[1349] **8.29.1. 재료 및 방법**

[1350] 본 연구에 사용된 NGS 마우스의 인간화 과정은 도 33에 개략적으로 도시되어 있다. 간략하게, 약 6주령의 암컷 NSG 마우스(Jackson Laboratories, 메인 주)는 골수 틈새를 황폐시키기(depopulate) 위해 사전 조정 프로토콜을 거쳤다. 이는 각 NSG 마우스에서 화학적 절제 또는 X선 조사에 의해 달성되어 인간 면역계의 재구성을 허용하였다. 사전 조정 후 24시간 이내에 단일 탯줄(Lonza, Stem세포)에서 단리된 50,000개의 huCD34+ 줄기 세포(huCD34+ SC)를 측면 꼬리 정맥에서 IV 주사를 통해 100 ㎕로 도입하였다. 각 마우스는 단일 공여자로부터 huCD34+ SC를 받았다. huCD34+ SC는 냉동된 채로 받아 -200℃ 액체 질소 탱크에 사용 전까지 보관하였다. 접종 직전에 huCD34+ SC 바이알을 액체 질소 탱크에서 꺼내 37℃의 비드 배스에서 해동시키고, 최종 농도 500,000개 세포/㎖로 PBS에 재현탁시켰다. 인간화 후 16주 동안, 마우스의 체중 및 신체 상태를 매주 모니터링하였다. 제16주에, 마우스 꼬리를 통해 채혈하였고, 인간 면역 재구성(인간 생착)은 형광 활성화 세포 분류(FACS)에 의해 확인하였다. 25% 이상의 hCD45/총 CD45인 마우스는 안정적으로 생착된 것으로 간주되었고, 연구 등록에 자격이 있었다.

[1351] 생착 평가 후, 마우스에 종양 세포를 피하 이식하였다. 제0일에 OCI-LY-19 세포를 수확하고 행크 균형 염 용액(HBSS)에 $10\times10^7$개 세포/㎖의 농도로 현탁시킨 다음, 마트리겔로 1:1 희석하여 $5\times10^7$개 세포/㎖의 최종 농도를 제공하였다. 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하(SQ) 주사를 통해 100 ㎕ 부피의 $5\times10^6$개 세포/마우스를 이식하였다. 이식 후 15일(캘리퍼를 통해 측정한 균 종양 부피 약 250 내지 300 $mm^3$)에 마우스를 두 가지 매개변수에 대해 무작위 배정하였다: 공여자 및 종양 부피. 이는 공여자의 균등한 분포와 각 군에서 비슷한 종양 부피를 보장하였다. 3개의 치료군(n=8) 및 비치료 대조군(n=5)이 있었다. 마우스는 CD3hi TSP1(0.3 mg/kg), CD3med TSP1(1.0 mg/kg), 또는 CD3hi BSP1(0.3 mg/kg)의 IV 투여를 통해 2~4주 동안 매주 치료하였다. 각 항체의 항종양 활성을 종양 이식(종양 + CD34+)을 받은 비치료 huCD34+ SC 대조군과 비교하였다(표 27). 모든 치료는 개별 마우스 체중에 따라 10 ㎖/kg으로 투여되었다. 항종양 활성은 비치료된 대조군에서의 변화에 대한 치료군의 종양 부피의 변화 백분율(%ΔT/ΔC) 또는 퇴화(%)에 의해 결정하였고, 반응의 지속 가능성은 시간 경과에 따른 생존 동물의 (%)를 모니터링하여 평가하였다. TV, BW 또는 BCS(신체 상태 점수)가 실험실의 동물 이용 프로토콜(AUP)에 규정된 한계를 초과하여 종점 기준에 도달한 동물은 안락사시켰다.

[1352] 종양 부담(TV) 및 체중은 매주 2회 기록하였다. 길이와 너비를 수집하는 캘리퍼로 종양 부담을 측정하고, 식

(w2xL)/3.14를 사용하여 종양 부피를 계산하였다. 체중은 체중 계량기로 측정하였다. 두 매개변수 모두 사내 시스템(INDIGO)에 입력되었다. 항종양 활성을 ΔTB≥0인 경우 식: $100\times\Delta TB_{\text{치료, 시간}}/\Delta TB_{\text{대조군, 시간}}$을 사용하여 %ΔT/ΔC에 의해서; 또는 ΔTV<0인 경우 퇴화 %: $(-1\times(100\times(TB_{\text{최종}}-TB_{\text{초기}}/TB_{\text{초기}})$에 의해서 결정하였다. $TB_{\text{초기}}$는 치료 개시일의 종양 부담이다. 42% 미만의 %ΔT/ΔC 값은 항종양 활성이 있는 것으로 간주하였다. 체중 변화 백분율을 하기 식을 이용하여 결정하였다: $100\times((BW_{\text{시간}}-BW_{\text{초기}})/BW_{\text{초기}})$. Dunnett 다중 비교 시험에 의해 일원 분산분석을 사용한 통계 분석은 Graphpad Prism 소프트웨어, 버전 7.03을 이용하여) 수행되었다(이식 후 제24일).

[1353] 또한, KAPLAN-Meyer 생존 그래프를 사용하여 종점까지의 시간을 평가하고, Graphpad Prism Software, Version. 7.03을 사용한 분석을 수행하여 중간 시간 대 종점(TTE)에서의 차이를 비교하였다. 종양 부피가 1200 $mm^3$를 초과하였을 때 종양 종점을 달성한 마우스와 궤양, 전이, 체중 감소 또는 불량한 신체 상태와 같은 질환 진행과 관련된 종양 부피 이외의 이유로 안락사된 마우스는 사망("1")으로 채점하였다. 유해 약물 사건과 같은 종양 진행 이외의 이유로 안락사된 동물은 중도 절단하였다("0"). 로그-순위(Mantel-Cox) 생존 분석을 수행하고, 전체 유의 수준 P<0.05에서 Holm-Sidak 방법을 사용하여 모든 쌍별 다중 비교 절차를 수행하였다(SigmaPlot 13.0). TTE의 그래프 분석을 Prism(GraphPad v7.03)에서 수행하였다. 개별 반응 기준을 또한 평가하고, 완전 반응(CR), 마지막 측정 시점에 검출 가능한 종양 없음; 부분 반응(PR), 임의의 시점에서 기준선 측정치 미만의 종양 부피에 이은 재성장; 또는 무반응(NR), 종양이 연구 전반에 걸쳐 기준선 측정치 이상으로 계속 증가함으로 채점하였다. 연구의 마지막 날은 제39일에 수집되었다.

[1354] OCI-LY-19 이식 후 제24일에, 비치료된 대조군으로부터의 모든 동물을 종양 부담으로 인해 안락사시켰다. 통계 분석은 제24일에 평가하였다.

[1355] **8.29.2. 결과**

[1356] 모든 3가지 항체에 의한 치료는 종양 + CD34+ 대조군과 비교하여 종양 활성에서 유의한 차이를 보여주었다. 0.3 mg/kg의 CD3hi TSP1은 47.4%의 유의미한 종양 퇴화를 초래한 반면, CD3hi BSP1은 퇴화를 달성하지 못했다(16.3% ΔT/ΔC). 1.0mg/kg의 CD3med TSP1에 의한 치료는 64.5%의 종양 퇴화를 초래하였다(표 27, 도 34의 A).

[1357] 첫 번째 용량 단독 후 CD3hi TSP1, CD3med TSP1 및 CD3hi BSP1에 의한 치료 관련 체중 감소가 관찰되었다. 체중 감소의 심각성은 공여자에 의해서도 영향을 받았으며, 공여자마다 다양한 피크 체중 감소를 보여주었다. 이론에 얽매이지 않고, 첫 번째 용량 후에 관찰된 체중 변화는 표적 매개에 의해 유도되고 고유 B 세포의 고갈에 의해 악화되는 것으로 가정된다. 체중 감소는 질환 부담 및 치료 유도 반응 둘 다에 대한 종점 매개변수이다. 높은 종양 부담을 갖는 동물은 질환-부담 연관 체중 감소를 나타냈다. 연구 과정에 걸쳐, 체중은 종양 이식일에 취한 초기 측정치에 비해 증가하나, 진행되는 질환 부담에 대해 감소하는 것으로 관찰되었다(표 27, 도 34b).

[1358] [표 27]

[1359]

표 27

| 시험 제제 | 용량 (mg/kg) | 스케줄 | 종양 반응 | | | 숙주 반응 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ΔT/ΔC (%) | 퇴화 (%) | 초기로부터의 Δ 종양 부담 ($mm^3$) (평균±SEM) 제 24 일 | 초기로부터의 Δ 체중 (%) (평균±SEM) 제 24 일 | 생존율(생존자/총) |
| 종양 + CD34+ | 해당 없음 | -- | -- | -- | 1733.60±130 | -5.12±4.5 | 5/5 |
| CD3hi TSP1 | 0.3 | QWx3 용량/IV | -- | 47.4* | -175.93±76.8 | -13.51±2.15 | 8/8 |
| CD3hi BSP1 | 0.3 | QWx3 용량/IV | 16.25* | | 281.69±292.5 | -5.12±1.7 | 8/8 |
| CD3med TSP1 | 1.0 | QWx3 | -- | 64.3* | -215.32±38.48 | -11.30±1.93 | 8/8 |

*p < 0.05, Dunnett 다중 비교 시험

[1360] **8.30. 실시예 30: huCD34+ NSG 마우스에서 DLBCL 피하 종양 모델에서 CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1을 비교하는, 단일 용량, 용량 범위 발견 연구에서의 항종양 활성**

[1361] CD3hi TSP1, CD3hi BSP1, 및 CD3med TSP1(H 변이체)의 항종양 활성을 huCD34+ NSG 마우스의 OCI-LY-19 DLBCL 피하 종양 모델에서 연구하였다.

[1362] **8.30.1. 재료 및 방법**

[1363] 암컷 인간화 CD34+ NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ 마우스(HuNSG 마우스)는 Jackson Laboratories(미국 캘리포니아 주 새크라멘토 소재)에서 구입하였다. 제대혈을 사용하여 마우스를 인간화하였다.

[1364] hCD45+ 세포의 생착 수준은 발송 전에 결정하였고, 연구 시작 전에 사내에서 확인하였다. 말초 혈액에서 25% 초과의 hCD45+ 세포를 갖는 HuNSG 마우스는 생착 및 인간화된 것으로 간주되었다. 상이한 수준의 생착을 가진 상이한 공여자로부터 유래한 HuNSG를 연구의 모든 치료군에 무작위 배정하였다.

[1365] 생착 평가 후, 마우스에 종양 세포를 피하 이식하였다. 제0일에 OCI-LY-19 세포를 수확하고 행크 균형 염 용액(HBSS)에 $10\times10^7$개 세포/㎖의 농도로 현탁시킨 다음, 마트리겔로 1:1 희석하여 $5\times10^7$개 세포/㎖의 최종 농도를 제공하였다. 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하(SQ) 주사를 통해 100 ㎕ 부피의 $5\times10^6$개 세포/마우스를 이식하였다. 이식 후 9일(캘리퍼를 통해 측정한 균 종양 부피 약 250 내지 300 $mm^3$)에 마우스를 두 가지 매개변수에 대해 무작위 배정하였다: 공여자 및 종양 부피. 이는 공여자의 균등한 분포와 각 군에서 비슷한 종양 부피를 보장하였다. n=8 치료군 및 비치료 대조군의 n=5의 11개 군이 있었다. 다음의 용량 범위 1.0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.1 mg/kg 및 0.01 mg/kg 전체에 걸쳐 CD3hi TSP1 또는 CD3med TSP1의 IV 투여를 통한 단일 용량을 마우스에게 투여하였다. 각 항체의 항종양 활성을 종양 이식(종양 + CD34+)을 받은 비치료 huCD34+ SC 대조군과 비교하였다(표 28). 모든 치료는 개별 마우스 체중에 따라 10 ㎖/kg으로 투여되었다. 항종양 활성은 비치료된 대조군에서의 변화에 대한 치료군의 종양 부피의 변화 백분율(%ΔT/ΔC) 또는 퇴화(%)에 의해 결정하였고, 반응의 지속 가능성은 시간 경과에 따른 생존 동물의 (%)를 모니터링하여 평가하였다. TV, BW 또는 BCS(신체 상태 점수)가 실험실의 동물 이용 프로토콜(AUP)에 규정된 한계를 초과하여 종점 기준에 도달한 동물은 안락사시켰다.

[1366] 종양 부담(TV) 및 체중은 매주 2회 기록하였다. 길이와 너비를 수집하는 캘리퍼로 종양 부담을 측정하고, 식 $(w^2\times L)/3.14$를 사용하여 종양 부피를 계산하였다. 체중은 체중 계량기로 측정하였다. 두 매개변수 모두 사내 시스템(INDIGO)에 입력되었다. 항종양 활성을 $\Delta TB_{치료,\,시간}/\Delta TB_{대조군,\,시간} \geq 0$인 경우 $100\times\Delta TB_{치료,\,시간}/\Delta TB_{대조군,\,시간}$을 사용하여 %ΔT/ΔC에 의해서; 또는 ΔTV<0인 경우 퇴화 %: $(-1\times(100\times(TB_{최종}-TB_{초기}/TB_{초기})$에 의해서 결정하였다. $TB_{초기}$는 치료 개시일의 종양 부담이다. (42% 미만의 %ΔT/ΔC 값은 항종양 활성이 있는 것으로 간주하였다). 체중 변화 백분율을 하기 식을 이용하여 결정하였다: $100\times((BW_{시간}-BW_{초기})/BW_{초기})$. Dunnett 다중 비교 시험에 의해 일원 분산분석을 사용한 통계 분석은 Graphpad Prism 소프트웨어, 버전 7.03을 이용하여 수행되었다. 또한, KAPLAN-Meyer 생존 그래프를 사용하여 반응의 지속 가능성을 평가하고, Graphpad Prism 소프트웨어, 버전 7.03을 사용하여 분석을 수행하였다.

[1367] OCI-LY-19 이식 후 제24일에, 비치료된 대조군으로부터의 모든 동물을 종양 부담으로 인해 안락사시켰다. 통계 분석은 제24일에 평가하였다.

[1368] **8.30.2. 결과**

[1369] 종양 + CD34+ 대조군과 비교하여 CD3hi TSP의 1.0 mg/kg, 0.3 mg/kg 및 0.1 mg/kg 용량으로 관찰된 종양 활성에 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 1.0 mg/kg의 CD3hi TSP1은 35.3%의 유의한 종양 퇴화를 초래한 반면, 0.3 mg/kg 및 0.1 mg/kg의 CD3hi TSP1은 각각 0.05% 및 19.5%의 ΔT/ΔC 값의 강력하고 유의한 항종양 활성을 보여주었다. 0.1 mg/kg 미만으로 투여된 용량 수준은 항종양 반응을 달성하지 못했고, CD3hi TSP1의 0.03 mg/kg 용량은 65.8%의 ΔT/ΔC 값을 가지며, 0.01 mg/kg 용량은 100%의 ΔT/ΔC 값을 갖는다(표 28, 도 35a).

[1370] CD3med TSP1에 의한 항체 치료는 유의미한 항종양 활성을 초래하였다. 1.0 mg/kg으로 투약된 CD3med TSP1은 0.05%의 ΔT/ΔC로 유의미한 종양 반응을 달성하였다. CD3med TSP1의 0.3 mg/kg 용량 수준은 항종양 활성을 나타내었지만(ΔT/ΔC: 26.9<42), 대조군과 비교하여 유의미하지는 않았다. 0.3 mg/kg보다 낮은 용량은 0.1 mg/kg, 0.03 mg/kg 및 0.01 mg/kg 용량에 대해 각각 79.8%, 90.3% 및 100%의 ΔT/ΔC 값으로 유의미한 종양 활성을 나타내지 않았다(표 28, 도 35c).

[1371] CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1의 투여 후 다중 용량 수준에 걸쳐 관찰된 치료 관련 체중 감소가 있었다. 체중 감소의 심각성은 공여자와 용량 수준 효과의 조합이었고, 공여자마다 다양한 피크 체중 감소를 보여주었다. 이론에

얽매이지 않고, 용량 후에 관찰된 체중 변화는 표적 매개에 의해 유도되고 고유 B 세포의 고갈에 의해 악화되는 것으로 가정된다. 체중 감소는 질환 부담 및 치료 유도 반응 둘 다에 대한 종점 매개변수이다. 높은 종양 부담을 갖는 동물은 질환-부담 연관 체중 감소를 나타냈다. 연구 과정에 걸쳐, 체중은 종양 이식일에 취한 초기 측정치에 비해 증가하나(표 28, 도 35b 및 도 35d), 진행되는 질환 부담에 대해 감소하는 것으로 관찰되었다.

[1372] [표 28]

표 28

| 시험 제제 | 용량 (mg/kg) | 스케줄 | 종양 반응 | | | 숙주 반응 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ΔT/ΔC (%) | 퇴화 (%) | 초기로부터의 Δ 종양 부담 ($mm^3$) (평균±SEM) 제 24 일 | 초기로부터의 Δ 체중 (%) (평균±SEM) 제 24 일 | 생존율(생존자/총) 제 24 일 |
| 미처리 대조군 | 해당 없음 | -- | -- | -- | 1057.±304.2 | 6.02±1.72 | 5/5 |
| CD3hi TSP1 | 1.0 | 단일 용량/IV | --- | 35.3* | -91.6±13.8 | -1.96±2.31 | 8/8 |
| CD3hi TSP1 | 0.3 | 단일 용량/IV | 0.05* | -- | -0.57±95.0 | -6.09±2.34 | 8/8 |
| CD3hi TSP1 | 0.1 | 단일 용량/IV | 19.5* | -- | 205.9±170.6 | -7.06±3.02 | 8/8 |
| CD3hi TSP1 | 0.03 | 단일 용량/IV | 65.8 | -- | 695.0±168.4 | -3.32±1.63 | 8/8 |
| CD3hi-TSP1 | 0.01 | 단일 용량/IV | 100 | -- | 1110.7±201.7 | 4.54±2.25 | 8/8 |
| CD3med TSP1 | 1.0 | 단일 용량/IV | 0.05* | -- | 35.5±57.6 | 3.1±2.5 | 6/8 |
| CD3med TSP1 | 0.3 | 단일 용량/IV | 26.9 | -- | 284.0±200.9 | -3.0±2.2 | 8/8 |
| CD3med TSP1 | 0.1 | 단일 용량/IV | 79.8 | -- | 843.2±196.5 | 0.3±2.5 | 8/8 |
| CD3med TSP1 | 0.03 | 단일 용량/IV | 90.3 | -- | 954.8±180.1 | 4.8±3.7 | 8/8 |
| CD3med TSP1 | 0.01 | 단일 용량/IV | 100 | -- | 1139.3±155.7 | 12.7±1.8 | 8/8 |

*p < 0.05, Dunnett 다중 비교 시험

[1373]

[1374] **8.31. 실시예 31: NSG 마우스에서 Daudi-Luc 버킷 림프종 피하 종양 모델의 입양 전달 적응에서 CD3hi BSP1, CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1의 항종양 활성**

[1375] CD3hi BSP1, CD3hi TSP1 및 CD3med TSP1(H 변이체)의 항종양 활성을 NSG 마우스의 Daudi-Luc 버킷 림프종 피하 종양 모델의 입양 전달 적응에서 연구하였다.

[1376] **8.31.1. 재료 및 방법**

[1377] 제0일에, Daudi-Luc 세포를 수확하고, $50\times10^6$개의 세포/㎖의 농도에서 행크 균형 염 용액(HBSS) 및 마트리겔의 1:1 혼합물에 현탁시켰다. 약 6주령의 암컷 NSG 마우스(Jackson Laboratories, 메인 주)에게 우측 옆구리에 100 ㎕로 피하(SQ)로 $5\times10^6$개의 Daudi-Luc 세포를 주사하였다. 종양 접종 후 3일에, 각각의 마우스는 측면 꼬리 정맥에서 정맥내(IV) 주사를 통해 100 ㎕로 $15\times10^6$개의 말초혈액 단핵세포(PBMC)의 입양 전달(AdT)을 받았다. PBMC는 인간 류코팩으로부터 이전에 단리되어, 동결되고, 사용까지 기상 액체 질소 탱크에서 Cryostor10 매질에 저장되었다. AdT 바로 전에, PBMC를 해동시켜, 행크 균형 염 용액(HBSS) 중에 $150\times10^6$개 세포/㎖의 농도로 현탁시켰다. 종양 부피(TV)가 캘리퍼를 통해 측정된 평균 약 250 세제곱 밀리미터($mm^3$)에 도달하였을 때(이식 후 제10일), 마우스(n=8/군)를 1.0 mg/kg, 0.3 mg/kg, 또는 0.1 mg/kg의 용량 수준의 CD3hi BSP1, CD3hi TSP1, 또는 CD3med TSP1의 단일 IV 투여로 치료하였다. 각각의 항체의 항종양 활성을 종양 이식물 및 AdT는 받

았지만 치료를 받지 않은 비치료된 대조군(종양 + AdT)과 비교하였다(표 29). 종양 단독군은 비치료된 대조군으로 관찰된 동종이계 반응을 측정하기 위하여 포함되었다. 모든 치료는 개별 마우스 체중에 따라 10 ㎖/kg으로 투여되었다. 항종양 활성은 비치료된 대조군에서의 변화에 대한 종양 부피의 변화 백분율(%ΔT/ΔC) 또는 퇴화(%)에 의해 결정하였다.

[1378] 종양 부피 및 체중은 매주 2회 기록하였다. 종양 부피를 캘리퍼로 측정하였다. 항종양 활성을 ΔTV≥ 0인 경우 식: $100\times\Delta TV_{\text{치료, 시간}}/\Delta TV_{\text{대조군, 시간}}$을 사용하여 %ΔT/ΔC에 의해서; 또는 ΔTV<0인 경우 퇴화 %: $(-1\times(100\times(TV_{\text{최종}}-TV_{\text{초기}})/TV_{\text{초기}})$에 의해서 결정하였다. $TV_{\text{초기}}$는 치료 개시일의 종양 부피이다. 42% 미만의 %ΔT/ΔC 값은 항종양 활성이 있는 것으로 간주하였다. 체중 변화 백분율을 하기 식을 이용하여 결정하였다: $100\times((BW_{\text{시간}}-BW_{\text{초기}})/BW_{\text{초기}})$. Dunnett 다중 비교 시험에 의해 일원 분산분석을 사용한 통계 분석은 Graphpad Prism 소프트웨어, 버전 7.03을 이용하여 수행되었다.

[1379] Daudi-Luc 이식 후 제36일에, 종양 + AdT 대조군으로부터의 동물의 25%를 종양 부피로 인해 안락사시켰다.

[1380] **8.31.2. 결과**

[1381] 이 연구는 최소 동종이계 반응을 가졌다(도 36a 내지 도 36c).

[1382] 1.0 mg/kg 및 0.3 mg/kg에서의 CD3hi BSP1에 의한 항체 치료는 각각 85.21% 및 73.26%의 유의미한 종양 퇴화를 초래하였다. 0.1 mg/kg에서의 CD3hi BSP1에 의한 항체 치료는 유의미한 항종양 활성(20.89% ΔT/ΔC 값)을 나타내었다. CD3med TSP1에 의한 항체 치료는 모든 3개의 용량 수준에서 유의미한 항종양 활성을 초래하였다: 1.0 mg/kg(90.86% 퇴화), 0.3 mg/kg(85.13% 퇴화) 및 0.1 mg/kg(13.51% 퇴화). CD3hi TSP1로의 항체 치료는 모든 3개의 용량 수준에서 유의미한 종양 퇴화를 초래하였다: 1.0 mg/kg(90.08% 퇴화), 0.3 mg/kg(91.86% 퇴화), 및 0.1 mg/kg(87.52% 퇴화).

[1383] 시험한 세 가지 작제물 중 어느 것에 의해서도 항체 연관 체중 감소는 없었다. 이론에 얽매이지 않고, 기준선으로부터 대략 제35일에 관찰된 체중 변화는 이식편 대 숙주 질환(GvHD)의 발생으로 인한 것일 가능성이 높았다. 체중 감소는 GvHD의 발생에 대한 종점 매개변수이다. PBMC 주사 후 32 내지 39일(종양 이식 후 35 내지 42일)에, 동물은 GvHD에 기인한 체중 감소를 나타내기 시작하였다. 연구 과정에 걸쳐, 체중은 종양 이식일에 취한 초기 측정치에 비해 증가하였다(표 29, 도 37a 내지 도 37c). 그러나, 연구 종료 시, 피크 증가에 비해 관찰된 체중 감소는 GvHD 유도된 체중 감소를 나타낸다.

[1384] [표 29]

| 표 29 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시험 제제 | 용량 (mg/kg) | 스케줄 | 종양 반응 | | | 숙주 반응 | |
| | | | ΔT/ΔC (%) | 퇴화 (%) | 초기로부터의 Δ 종양 부담 ($mm^3$) (평균) 제 36 일 | 초기로부터의 Δ 체중 (%) (평균±SEM) 제 36 일 | 생존율(생존자/총) |
| 종양 단독 | 해당 없음 | - | 119.42 | -- | 1633.79 | 11.653±1.871 | 4/8 |
| 종양 +Adt (비치료된 대조군) | 해당 없음 | - | 100.00 | -- | 1368.13 | 8.435±2.241 | 8/8 |
| CD3hi BSP1 | 1.0 | 단일 용량/IV | -- | 85.21 | -124.67 | 0.296±3.360 | 8/8 |
| CD3hi BSP1 | 0.3 | 단일 용량/IV | -- | 73.26 | -107.15 | 8.394±6.267 | 8/8 |
| CD3hi BSP1 | 0.1 | 단일 용량/IV | 20.89 | -- | 285.84 | -0.359±2.569 | 8/8 |
| CD3hi TSP1 | 1.0 | 단일 용량/IV | -- | 90.08 | -131.77 | 5.423±2.220 | 8/8 |
| CD3hi TSP1 | 0.3 | 단일 용량/IV | -- | 91.86 | -134.39 | 2.254±2.975 | 8/8 |
| CD3hi TSP1 | 0.1 | 단일 용량/IV | -- | 87.52 | -128.03 | -0.506±4.777 | 8/8 |
| CD3med TSP1 | 1.0 | 단일 용량/IV | -- | 90.86 | -132.92 | 3.839±1.597 | 8/8 |
| CD3med TSP1 | 0.3 | 단일 용량/IV | -- | 85.13 | -124.57 | 3.214±1.737 | 8/8 |
| CD3med TSP1 | 0.1 | 단일 용량/IV | -- | 13.51 | -19.77 | 0.165±2.561 | 8/8 |

[1385]

[1386] **8.32. 실시예 32: 설계-잔기 위치의 선택**

[1387] 감소된 효과기 기능과 같은 원하는 특성을 나타낼 수 있는 변형된 Fc 영역을 갖는 항체 세트를 생산하기 위해 디자인 전략을 시험하였다. 돌연변이 분석에 의해 Fc 감마 수용체에 대한 IgG의 주요 아미노산 결합 부위를 정의하는 초기 연구를 수행하였고, N297의 하부 힌지, 근위 CH2 영역 및 글리코실화가 중요한 것으로 결정되었다(Shields *et al.*, 2001). Fc 감마 수용체에 대한 잔기 결합을 감소시키는 것을 목표로 돌연변이를 Fc 감마 수용체와 상호작용하는 영역에 도입하였다. 이러한 특별한 이유로 인해서, Fc 위치의 다양한 조합을 시험하고, 항체 약물 개발 가능성 및 면역원성 위험을 손상시키지 않으면서 돌연변이의 세트를 생성시키는 것이 필요하였다. 여러 돌연변이 세트를 생성시키고, 야생형 IgG1과 비교하였다. 실시예 33 내지 36에서: LALAPA-IgG1(L234A/L235A/P329A), LALAGA-IgG1(L234A/L235A/G237A), LALAPG-IgG1(L234A/L235A/P329G), DAPA-IgG1 (D265A/P329A), LALASKPA-IgG1(L234A/L235A/S267K/P329A), DAPASK-IgG1 (D265A/P329A/S267K), GADAPA-IgG1(G237A/D265A/P329A), GADAPASK-IgG1(G237A/D265A/P329A/S267K) 및 DANAPA-IgG1 (D265A/N297A/P329A)를 평가하였다. 상기에 기재된 DAPA 및 DANAPA 침묵 모티프를 비교를 위해서 포함시켰다. 실시예 37-: LALA(L234A/L235A), LALASKPA(L234A/L235A/S267K/P329A), GADAPASK(G237A/D265A/P329A/S267K) 및 DANAPA(D265A/N297A/P329A) 돌연변이 세트를 평가하였다.

[1388] **8.33. 실시예 33: Fc 변형된 CD3 항체의 발현 및 정제**

[1389] 하기에 기재된 실험을 위해, 제시된 아미노산 치환을 함유하고 제시된 바와 같은 뉴클레오티드 서열에 의해 발현된 CD3에 대한 항체를 표 A 및 표 B에 열거된 바와 같이 사용하였다. IgG1 분자를 HEK293 포유동물 세포에서 발현시켰고, 단백질 A 및 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 정제시켰다. 요약하면, 항-CD3 WT IgG1의 중쇄 및 경쇄 DNA를 GeneArt(독일 레겐스부르크 소재)에서 DNA를 합성하고, 제한효소-결찰 기반 클로닝 기술을 사용하여 포유류 발현 벡터에 클로닝하였다. 그런 다음 본 명세서에 기재된 모든 변이체를 PCR 기반 돌연변이유발을 사용하여 생성시켰다. 생성된 플라스미드를 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 항체의 일시적인 발현을

위해, 폴리에틸렌이민(PEI; Cat# 24765 Polysciences, Inc.)을 사용하여 현탁적응(suspension-adapted) HEK293T 세포에 형질감염시켰다. 전형적으로, mℓ당 1~2 Mio 세포의 밀도로 현탁액 중 세포 100 mℓ를 중쇄를 암호화하는 발현 벡터 50 ㎍ 및 경쇄를 암호화하는 발현 벡터 50 ㎍을 함유하는 DNA로 형질감염시켰다. 이어서, 재조합 발현 벡터를 숙주세포에 도입하고, 세포를 0.1% 플루론산, 4 mM 글루타민, 및 0.25 ㎍/mℓ 항생제가 보충된 배양 배지(HEK, 무혈청 배지)에 분비되도록 7일 동안 추가로 배양하여 작제물을 생성시켰다.

[1390] 이어서, 생산된 작제물을 면역친화성 크로마토그래피를 사용하여 세포-유리 상청액으로부터 정제시켰다. PBS 완충액 pH 7.4로 평형화된 MabSelect Sure 수지(GE Healthcare Life Sciences)를 액체 크로마토그래피 시스템(Aekta 순수 크로마토그래피 시스템, GE Healthcare Life Sciences)을 사용하여 여과된 컨디셔닝된 배지와 함께 인큐베이션시켰다. 수지를 PBS pH 7.4로 세척한 후, 작제물을 용리 완충액(50 mM 시트레이트, 90 mM NaCl, pH 2.7)으로 용리시켰다. 포획 후, 용리된 단백질을 1 M TRIS pH 10.0 용액을 사용하여 pH 중화시키고, 크기 배제 크로마토그래피 기술(HiPrep Superdex 200 16/60, GE Healthcare Life Sciences)을 사용하여 폴리싱하였다. 정제된 단백질을 PBS 완충액 pH 7.4에서 최종적으로 제형화하였다.

[1391] **8.34. 실시예 34: Fc 변형된 CD3 항체의 생물물리학적 특성: 인간 Fc 감마 수용체 및 인간 C1q에 대한 변형된 항체의 SPR- 결합**

[1392] 인간 활성화 수용체 FcγR1A, FcγR3A(V158) 및 인간 C1q와 IgG1 WT 및 항체-Fc 변이체의 상호작용을 분석하기 위해 표면 플라스몬 공명(SPR) 실험을 수행하였다. 결합 동력학 및 이들의 상대 결합 친화도를 조사하였다. 결합 친화도는 항체와 항원 사이의 상호작용의 중요한 특징이다. 평형 해리 상수(KD)는 상호작용이 얼마나 강한지, 따라서 얼마나 많은 항체-항원 복합체가 평형 상태에서 형성되는지를 정의한다.

[1393] 항체 특성에 대한 지식은 최상의 치료용 항체 후보를 선택하는 동안 필수적일 뿐만 아니라 생체 내 거동을 이해하고 잠재적으로 세포 면역 반응을 예측하는 데에도 중요하다. 목적은 Fc 감마 수용체에 대한 결합이 거의 또는 전혀 없는 항체 변이체를 생성시켜 단클론성 항체 치료제의 안전성을 향상시키는 것을 목표로 하여 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 것이다. 인간 C1q에 대한 결합을 평가하였다. 모든 SPR 완충액은 탈이온수를 사용하여 제조하였다. 샘플은 0.005% Tween-20을 함유한 구배 완충액 PBS pH 7.4에서 제조하였다. SPR 측정은 Biacore T200 제어 소프트웨어 버전 2.0.1에 의해 제어되는 Biacore T200(GE-Healthcare Life Sciences)에서 측정하였다. FcγR1A 및 FcγR3A(V158) 및 인간 C1q를 포함하는 인간 Fc 수용체에 대한 항체 IgG1 WT 및 변이체의 결합 친화도를 평가하기 위해 Biacore T200을 사용하여 표면 플라스몬 공명을 수행하였다.

[1394] 항체는 CM5 센서 칩에 공유 고정화되어 있고 Fc 감마 수용체 또는 인간 C1q가 용액에서 분석물로 제공되었다(도 38). Fc 감마 수용체 결합 평가(방법 1)를 위해, 항체를 10 mM 아세트산나트륨(pH 4)에 희석시키고, 표준 아민 커플링 절차를 적용하여 CM5 센서 칩에 대략 950 공명 단위(RU`s)의 밀도로 고정화하였다. 플로우 셀 1은 기준으로 사용하기 위해 블랭크 고정화되어 있었다. 동력학적 결합 데이터는 30 ㎕/분의 유량 및 25℃의 온도에서 모든 플로우 셀에서 인간 Fc 감마 수용체의 1:2 희석 시리즈를 후속 주입하여 수집하였다. Fc 감마 수용체를 0.2 nM 내지 1000 nM 범위의 농도(예를 들어, FcγR1A: 0.2 내지 100 nM, FcγR3A V158: 1.95 내지 1000 nM)에서 구배 완충액에서 희석시켰다. 각각의 측정 주기 후에 20 mM 글리신 pH 2.0 용액을 사용하여 칩 표면을 재생시켰다. 인간 C1q 결합 평가(방법 2)를 위해, 항체를 10 mM 아세트산나트륨(pH 4)에 희석시키고, 표준 아민 커플링 절차를 적용하여 CM5 센서 칩에 대략 7000 공명 단위(RU`s)의 밀도로 고정화하였다. 플로우 셀 1은 기준으로 사용하기 위해 블랭크 고정화되어 있었다. 동력학적 결합 데이터는 30 ㎕/분의 유량 및 25℃의 온도에서 모든 플로우 셀에서 인간 C1q의 1:2 희석 시리즈를 후속 주입하여 수집하였다. 인간 C1q를 0.49 nM 내지 250 nM 범위의 농도에서 구배 완충액에서 희석시켰다. 각각의 측정 주기 후에 50 mM NaOH 용액을 사용하여 칩 표면을 재생시켰다. 제로 농도 샘플(블랭크 구배)을 데이터 평가 동안 이중 참조를 허용하기 위해 두 가지 방법 모두에 대해 측정하였다.

[1395] 데이터는 비아코어 T200 평가 소프트웨어를 사용하여 평가하였다. 원시 데이터는 이중 참조되었다. 즉, 측정 플로우 셀의 반응을 기준 플로우 셀의 반응에 대해 보정하였고, 제2 단계에서 블랭크 주입의 반응을 차감하였다. 그 다음, 1:1 동력학 결합 모델을 적용하여 센서그램을 피팅하여 해리 평형 상수를 계산하였다. 또한 실험 중 도달한 최대 반응을 모니터링하였다. 최대 응답은 포화 시 응답 측면에서 표면의 결합 능력을 설명한다. 이들 상호작용을 요약한 최대 응답값을 표 30에 제공한다. 각각의 수용체에 대한 각각의 변이체의 SPR Biacore 결합 센서그램을 도 39에 도시하였다. 농도 범위: FcgR1에 대해 0.2 nM~100 nM, FcgR2A R131 d FcγR3A(V158 및 F158)에 대해 7.8n M~4000 nm). 도 39a는 WT 및 Fc감마R1A에 대한 변이체의 대표적인 센서그램 및 반응 플롯을 나타낸다(농도 범위: 인간 FcγR1A에 대해 0.2 nM~100 nM). 도 39b는 WT 및 Fc감마R3A V158에 대한 변이체의

대표적인 센서그램 및 반응 플롯을 나타낸다(농도 범위: 인간 FcγR3A V158에 대해 1.95 nM~1000 nM). 도 39c는 WT 및 인간 C1q에 대한 변이체의 대표적인 센서그램 및 반응 플롯을 나타낸다(농도 범위: 인간 C1q에 대해 0.49 nM~250 nM). 모든 IgG1 항체-Fc 변이체는 WT와 비교하여 Fc 감마 수용체에 대한 결합을 억제하고 잔류 결합이 거의 또는 전혀 측정되지 않았다. 모든 IgG1 항체-Fc 변이체는 낮은 잔류 결합이 측정되었기 때문에 WT와 비교하여 인간 C1q에 대한 결합을 억제한다.

[1396] [표 30]

**표 30**
**표면 플라스모 공명에 의해서 결정된 WT-Fc 및 인간 Fc 감마 R 및 C1q 에 대한 변이체의 최대 응답**

| Fc | 서열번호 | 100 nM hFc 감마 RIA 에서의 최대 응답(RU) | 1000nM hFc 감마 RIIIA V158 에서의 최대 응답(RU) | 250nM hC1q 에서의 최대 응답(RU) |
|---|---|---|---|---|
| WT | | 193 | 79 | 680 |
| WT 알로타입 | | 193 | 72 | 640 |
| DANAPA | | 11 | 31 | 29 |
| DAPA | | 63 | 15 | 85 |
| LALAPA | | 26 | 19 | 270 |
| LALAPG | | 18 | 33 | 245 |
| LALAGA | | 15 | 25 | 335 |
| LALASKPA | | 9 | 20 | 95 |
| DAPASK | | 13 | 15 | 86 |
| GADAPA | | 16 | 9 | 203 |
| GADAPASK | | 10 | 12 | 168 |

[1397]

[1398] **8.35. 실시예 35: 시차 주사 열량계법- 변형된 항체의 용융 온도**

[1399] 조작된 항체 CH2 도메인의 열 안정성을 표 31에 나타낸 바와 같은 열량 측정을 사용하여 비교하였다. 시차 주사 마이크로 열량계(Nano DSC, TA 기기)에서 열량 측정을 수행하였다. 세포 부피는 0.5 ㎖였고, 가열 속도는 1℃/분이었다. 모든 단백질은 PBS(pH 7.4) 중의 1 ㎎/㎖의 농도로 사용되었다. 각각의 단백질의 몰 열용량은 단백질이 생략된 동일한 완충액을 포함하는 중복 샘플과 비교하여 추정되었다. 표준 절차를 사용하여 부분 몰 열용량 및 용융곡선을 분석하였다. 온도기록도(thermogram)를 기준선 보정하고 농도를 정규화하였다. 침묵 버전 LALASKPA(70℃)는 DANAPA(62℃)에 비해 훨씬 더 양호한 Tm을 나타낸다.

[1400] [표 31]

**표 31**
**WT-Fc 및 변이체의 용융 온도**

| Fc | CH2 도메인의 용융 온도(Tm) |
|---|---|
| WT | 70 |
| WT 알로타입 R214K | 70 |
| LALAPA | 70 |
| LALAGA | 70 |
| LALAPG | 70 |
| DAPA | 65 |
| LALASKPA | 70 |
| DAPASK | 65 |
| GADAPA | 65 |
| GADAPASK | 65 |
| DANAPA | 62 |

[1401]

[1402] **IgG1 항-CD3 항체 및 Fc 변이체의 포획 후 응집 경향**

[1403] 크기 배제 크로마토그래피 측정을 수행하여 IgG1 항체 및 Fc 변형된 유도체의 응집 경향(% HMW)을 평가하였다. 생산 및 정제된 항 CD3 항체를 PBS 완충액 pH 7.4로 평형화된 분석용 크기 배제 크로마토그래피 칼럼(SEC 200, GE Healthcare)에 적용하였다. 결과는 표 32에 요약되어 있다.

[1404] [표 32]

표 32
항-CD3 항체의 고분자량 함량(%)

| Fc | 고분자량 (%) |
|---|---|
| WT | 7.3 |
| WT 알로타입 R214K | 7.7 |
| LALAPA | 1.8 |
| LALAGA | 2.9 |
| LALAPG | 4.2 |
| DAPA | 3.9 |
| LALASKPA | 4.9 |
| DAPASK | 3.6 |
| GADAPA | 8.0 |
| GADAPASK | 6.8 |
| DANAPA | 5.9 |

[1405]

[1406] **8.36. 실시예 36: 항-CD3 NFAT 신호전달 검정**

[1407] Jurkat NFAT 루시퍼화(JNL) 세포 및 THP-1 세포(ATCC, TIB202)를 사용하여 활성화된 T-세포의 핵 인자(NFAT) 경로에 대한 Jurkat 리포터 유전자 검정(RGA)을 수행하였다. THP-1 세포는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII를 발현한다. 세포를 제시된 다양한 농도의 각각의 샘플과 함께 5:1 효과기 대 종양 비로 37℃, 5% CO2에서 6시간 동안 공동 배양하였다. 동일한 부피의 ONE-Glo™ 시약(Promega, E6110)을 배양 부피에 첨가하였다. 플레이트를 2분 동안 진탕한 다음 광으로부터 보호하면서 추가로 8분 동안 인큐베이션시켰다. JNL + THP + IFNg 실험을 위해 THP-1 세포를 100 u/㎖ IFNg로 48시간 동안 37℃, 5% CO2에서 전처리한 후 공동 배양하였다. IFNg 자극은 FcRI 발현을 증가시킨다. 루시퍼라제 활성을 EnVision 플레이트 판독기(PerkinElmer)에서 정량화하였다. GraphPad Prism을 사용하여 데이터를 분석하고 5개의 매개변수-로지스틱 곡선에 피팅하였다.

[1408] 두 처리 모두에서 WT는 가장 큰 NFAT 활성을 나타내었다. 모든 침묵 돌연변이 세트는 전반적으로 NFAT 활성화를 상당히 약화시키는 것으로 나타났다. IFNg 없이 수행된 RGA에서(도 40a), 모든 침묵 돌연변이 세트는 DAPA를 제외하고 유사한 T-세포 활성화를 나타내었다. THP-1 세포가 IFNg와 함께 사전 배양된 경우(도 40b), 돌연변이 세트는 더 낮은 활성을 나타내었는데, 이는 강한 Fc 침묵이 존재하지만 DAPA, LALAPA 및 GADAPA에는 일부 활성이 남아있음을 입증한다.

[1409] **8.37. 실시예 37: 변형된 항체의 발현 및 정제**

[1410] 하기 기재된 실험을 위해 표 33에 나타낸 바와 같이 항체를 사용하였다. 설계된 분자를 HEK293 포유동물 세포에서 발현시키고, 단백질 A 및 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 정제시켰다. 요약하면, 중쇄 및 경쇄 DNA를 GeneArt(독일 레겐스부르크 소재)에서 DNA를 합성하고, 제한효소-결찰 기반 클로닝 기술을 사용하여 포유류 발현 벡터에 클로닝하였다. 생성된 플라스미드를 HEK293T 세포에 공동 형질감염시켰다. 항체의 일시적인 발현을 위해, 폴리에틸렌이민(PEI; Cat# 24765 Polysciences, Inc.)을 사용하여 현탁적응(suspension-adapted) HEK293T 세포에 형질감염시켰다. 전형적으로, ㎖당 1~2 Mio 세포의 밀도로 현탁액 중 세포 100 ㎖를 제1 중쇄를 암호화하는 발현 백터 33 ㎍, 제2 중쇄를 암호화하는 발현 벡터 33 ㎍ 및 경쇄를 암호화하는 발현 벡터 33 ㎍을 함유하는 DNA로 형질감염시켰다. 이어서, 재조합 발현 벡터를 숙주세포에 도입하고, 세포를 0.1% 플루론산, 4 mM 글루타민, 및 0.25 ㎍/㎖ 항생제가 보충된 배양 배지(HEK, 무혈청 배지)에 분비되도록 7일 동안 추가로 배양하여 작제물을 생성시켰다.

[1411] 이어서, 생산된 작제물을 면역친화성 크로마토그래피를 사용하여 세포-유리 상청액으로부터 정제시켰다. PBS 완충액 pH 7.4로 평형화된 MabSelect Sure 수지(GE Healthcare Life Sciences)를 액체 크로마토그래피 시스템(Aekta 순수 크로마토그래피 시스템, GE Healthcare Life Sciences)을 사용하여 여과된 컨디셔닝된 배지와 함께 인큐베이션시켰다. 수지를 PBS pH 7.4로 세척한 후, 작제물을 용리 완충액(50 mM 시트레이트, 90 mM NaCl, pH 2.7)으로 용리시켰다. 포획 후, 용리된 단백질을 1 M TRIS pH 10.0 용액을 사용하여 pH 중화시키고, 크기 배제 크로마토그래피 기술(HiPrep Superdex 200 16/60, GE Healthcare Life Sciences)을 사용하여 폴리싱하였다. 정

제된 단백질을 PBS 완충액 pH 7.4에서 최종적으로 제형화하였다.

[1412] [표 33]

[1413]

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| 1110 | 항-CD19 경쇄 아미노산 서열 | eivmtqspatlsvspgeratlscrasqdvgtavawyqqkpgqaprlliywastr htgiparfsgsgsgteftltisslqsedfavyfcqqyanfplytfgqgtkleikrtvaa psvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteq dskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec |

[1414]

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | |
| 1111 | 항-CD19 경쇄 핵산 서열 | gagatcgtgatgacacagtctccagccacactgtccgtgtctccaggcgagag agctacactgagctgtagagccagccaggatgtgggaacagccgtggcctg gtatcagcagaaacctggacaagcccctcggctgctgatctactgggcctcta caagacacacaggcatccctgccagattttctggcagcggctctggcaccga gttcaccctgacaatctctagcctccagagcgaggacttcgccgtgtacttctgc cagcagtacgccaactttcccctgtacacctttggccagggcaccaagctgga aatcaagagaacagtggccgctccgagcgtgttcatctttccaccaagcgacg agcagctgaaaagcggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctac cccagagaagccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctccagtccggc aatagccaagagagcgtgaccgagcaggacagcaaggatagcacataca gcctgagcagcacactgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaa gtgtacgcctgcgaagtgacacaccagggcctgtctagccctgtgaccaaga gcttcaacagaggcgagtgc |
| 1112 | 항-CD19-CD3 WTIgG1 중쇄 아미노산 서열 | qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgav ypgdadtrytqkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyal dywgqgtlvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvsw nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkr vepkscggggsggggsevqlvesgggvqpggslklscaasgftfntyamn wvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslkt edtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggggsggggsg gggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprglig gtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkl tvlggggsdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkey kckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk |
| 1113 | 항-CD19-CD3 WTIgG1 중쇄 | caggttcaactggttcagagcggagccgaagtgaagaaacctggggccagc gtgaaggtgtcctgtaaagccagcggctacacctttaccacctactggattcagt gggtccgacaggcccctggacagagacttgaatggatgggagctgtgtaccc cggcgacgccgataccagatacacccagaaattccagggcagagtgaccct |

[1415]

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 핵산 서열 | gacagccgatagaagcgccagcacagcctacatggaactgagcagcctga<br>gaagcgaggataccgccgtgtactactgtggcagagatgccggcctggaata<br>ttacgccctggactattggggccagggcaccctggttacagtgtcctctgcctcta<br>caaagggcccctccgtttttccactggctcctagcagcaagagcacatctggtg<br>gaacagccgctctgggctgcctggtcaaggattactttcctgagcctgtgaccgt<br>gtcctggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagccgtg<br>ctgcaaagcagcggcctgtactctctgtctagcgtggtcacagtgcctagctcta<br>gcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaaca<br>ccaaggtcgacaagagagtggaacccaagtcttgtggtggcggaggatctgg<br>cggaggcggatctgaagttcagcttgttgaatctggcggcggactggtgcaac<br>ctggcggatctctgaaactgtcttgtgccgcctccggcttcaccttcaatacctac<br>gccatgaactgggttcgacaagcctccggcaaaggactggaatgggtcgga<br>cggatcagaagcaagtacaacaactacgccacctactacgccgactccgtg<br>aaggacagattcaccatcagccgggacgactccaagagcaccctgtacctcc<br>agatgaactccctgaaaaccgaggacacagccgtctattattgcgtgcggcac<br>ggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgcctactggggacagggaacc<br>ctcgtgaccgtttcttcaggcggcggtggtagtggcggtggtggtagcggaggc<br>ggtggatcaggtggcggcggttctcaagctgtggtcacacaagagcccagcct<br>gacagtttctcctggcggaaccgtgacactgacctgtagatctagcaccggcg<br>cagtgaccaccagcaattacgctaactgggtgcagcagaagcccggccaag<br>ctcctagaggactgatcggaggcacaaacaagagagccccttggacaccag<br>ccagattttctggctctctgctgggcgataaggccgctcttacactgtctggcgca<br>cagcctgaagatgaggccgagtacttttgcgccctgtggtacagcaacctgtgg<br>gtgttcggcggaggaacaaagctgacagttcttggaggcggcggaagcgac<br>aagacccacacatgtcctccatgtcctgctccagaactgctcggcggaccctcc<br>gtgtttctgttccctccaaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaacccct<br>gaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtctcacgaggacccagaagtgaagtt<br>caattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctag<br>agaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctg<br>caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaa<br>ggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagcct<br>agggaacctcaagtgtgcactctgcctccaagccgggaagagatgaccaag<br>aatcaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggcttttaccttccgatatcgccg |

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | tggaatgggagagcaatggccagccagagaacaactacaagaccacacct<br>cctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtctaagctgaccgtggaca<br>agagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggc<br>cctgcacaaccactacacacagaagtccctgtctctgagccccggcaaa |
| 1114 | 항-CD58<br>WTIgG1<br>중쇄<br>아미노산 서열 | sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyl<br>dtvsgsltiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcp<br>apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev<br>hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk<br>akgqprepqvytlppcreemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpen<br>nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls<br>pgk |
| 1115 | 항-CD58<br>WTIgG1<br>중쇄<br>핵산 서열 | tctcagcagatctatggcgtggtgtacggcaacgtgaccttccacgtgccaagc<br>aacgtgcccctgaaagaggtgctctggaagaaacagaaagacaaggtggc<br>cgagctggaaaacagcgagttcagagccttcagcagcttcaagaaccgggt<br>gtacctggataccgtgtccggcagcctgaccatctacaatctgaccagcagcg<br>acgaggacgagtacgagatggaaagccccaacatcaccgacaccatgaag<br>ttctttctgtacgtgctggaaagcggcggaggcggctctgataagacacacac<br>atgtcctccatgtcctgctccagagctgctcggcggaccttctgttttcctgtttcca<br>cctaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaacccctgaagtgacctgc<br>gtggtggtggatgtgtctcacgaggaccccgaagtgaagttcaattggtacgtg<br>gacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagt<br>acaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattgg<br>ctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctc<br>ctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccaagagaacccca<br>ggtttacaccctgcctccatgccgggaagagatgaccaagaatcaggtgtccc<br>tgtggtgcctggtcaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggaga<br>gcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggaca<br>gcgacggctcattcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagagcagatg<br>gcagcagggcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggccctgcacaacc<br>actacacccagaagtctctgtctctgagccccggcaaa |
| 1116 | 항-CD19-CD3<br>DANAPAIgG1<br>중쇄 | qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgav<br>ypgdadtrytqkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyal<br>dywgqgtlvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvsw |

[1416]

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 아미노산 서열 | nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkr<br>vepkscggggsggggsevqlvesggglvqpggslklscaasgftfntyamn<br>wvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslkt<br>edtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggggsggggsg<br>gggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprglig<br>gtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkl<br>tvlggggsdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavs<br>hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqyastyrvvsvltvlhqdwlngkey<br>kckvsnkalaapiektiskakgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfy<br>psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscs<br>vmhealhnhytqkslslspgk |
| 1117 | 항-CD19-CD3<br>DANAPAIgG1<br>중쇄<br>핵산 서열 | caggttcaactggttcagagcggagccgaagtgaagaaacctggggccagc<br>gtgaaggtgtcctgtaaagccagcggctacacctttaccacctactggattcagt<br>gggtccgacaggcccctggacagagacttgaatggatgggagctgtgtaccc<br>cggcgacgccgataccagatacacccagaaattccagggcagagtgaccct<br>gacagccgatagaagcgccagcacagcctacatggaactgagcagcctga<br>gaagcgaggataccgccgtgtactactgtggcagagatgccggcctggaata<br>ttacgccctggactattggggccagggcaccctggttacagtgtcctctgcctcta<br>caaagggcccctccgtttttccactggctcctagcagcaagagcacatctggtg<br>gaacagccgctctgggctgcctggtcaaggattactttcctgagcctgtgaccgt<br>gtcctggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagccgtg<br>ctgcaaagcagcggcctgtactctctgtctagcgtggtcacagtgcctagctcta<br>gcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaaca<br>ccaaggtcgacaagagagtggaacccaagtcttgtggtggcggaggatctgg<br>cggaggcggatctgaagttcagcttgttgaatctggcggcggactggtgcaac<br>ctggcggatctctgaaactgtcttgtgccgcctccggcttcaccttcaatacctac<br>gccatgaactgggttcgacaagcctccggcaaaggactggaatgggtcgga<br>cggatcagaagcaagtacaacaactacgccacctactacgccgactccgtg<br>aaggacagattcaccatcagccgggacgactccaagagcaccctgtacctcc<br>agatgaactccctgaaaaccgaggacacagccgtctattattgcgtgcggcac<br>ggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgcctactggggacagggaacc<br>ctcgtgaccgtttcttcaggcggcggtggtagtggcggtggtggtagcggaggc<br>ggtggatcaggtggcggcggttctcaagctgtggtcacacaagagcccagcct |

[1417]

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | gacagtttctcctggcggaaccgtgacactgacctgtagatctagcaccggcg<br>cagtgaccaccagcaattacgctaactgggtgcagcagaagcccggccaag<br>ctcctagaggactgatcggaggcacaaacaagagagccccttggacaccag<br>ccagattttctggctctctgctgggcgataaggccgctcttacactgtctggcgca<br>cagcctgaagatgaggccgagtacttttgcgccctgtggtacagcaacctgtgg<br>gtgttcggcggaggaacaaagctgacagttcttggaggcggcggaagcgac<br>aagacccacacatgtcctccatgtcctgctccagaactgctcggcggaccctcc<br>gtgtttctgttccctccaaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaacccct<br>gaagtgacctgtgtggtggtggccgtgtctcacgaggacccagaagtgaagtt<br>caattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctag<br>agaggaacagtacgccagcacctacagagtggtgtctgtgctgacagtgctg<br>caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaa<br>ggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaaggccaagggccagcct<br>cgggaacctcaagtgtgcactcttccacctagccgggaagagatgaccaaga<br>accaggtgtcactgagctgcgccgtgaagggcttctacccttctgatatcgccgt<br>ggaatgggagagcaacggccagccagagaacaactacaagaccacacct<br>cctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtctaagctgaccgtggaca<br>agagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggc<br>cctgcacaaccactacacacagaagtccctgtctctgagccccggcaaa |
| 1118 | 항-CD58<br>DANAPAIgG1<br>중쇄<br>아미노산 서열 | sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyl<br>dtvsgsltiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcp<br>apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpevkfnwyvdgvev<br>hnaktkpreeqyastyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk<br>akgqprepqvytlppcreemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpen<br>nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls<br>pgk |
| 1119 | 항-CD58<br>DANAPAIgG1<br>중쇄<br>핵산 서열 | tctcagcagatctatggcgtggtgtacggcaacgtgaccttccacgtgccaagc<br>aacgtgcccctgaaagaggtgctctggaagaaacagaaagacaaggtggc<br>cgagctggaaaacagcgagttcagagccttcagcagcttcaagaaccgggt<br>gtacctggataccgtgtccggcagcctgaccatctacaatctgaccagcagcg<br>acgaggacgagtacgagatggaaagccccaacatcaccgacaccatgaag<br>ttctttctgtacgtgctggaaagcggcggaggcggctctgataagacacacac<br>atgtcctccatgtcctgctccagagctgctcggcggaccttctgttttcctgtttcca |

[1418]

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | cctaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaaccctgaagtgacctgtg<br>tggtggtggccgtgtctcacgaagatcccgaagtgaagttcaattggtacgtgg<br>acggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagta<br>cgccagcacctatagagtggtgtccgtgctgacagtgctgcaccaggactggc<br>tgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctggccgctc<br>ctatcgagaaaaccatctctaaggccaagggccagcctcgggaaccacagg<br>tttacaccctgcctccatgccgggaagagatgaccaagaatcaggtgtccctgt<br>ggtgcctggtcaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggagagca<br>atggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggacagcg<br>acggctcattcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagagcagatggcag<br>cagggcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggccctgcacaaccacta<br>cacccagaagtctctgtctctgagccccggcaaa |
| 1120 | 항-CD19-CD3<br>GADAPASK IgG1<br>중쇄<br>아미노산 서열 | qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgav<br>ypgdadtrytqkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyal<br>dywgqgtlvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvsw<br>nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkr<br>vepkscggggsggggsevqlvesggglvqpggslklscaasgftfntyamn<br>wvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslkt<br>edtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggggsggggsg<br>gggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprglig<br>gtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkl<br>tvlggggsdkthtcppcpapellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavk<br>hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkey<br>kckvsnkalaapiektiskakgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfy<br>psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscs<br>vmhealhnhytqkslslspgk |
| 1121 | 항-CD19-CD3<br>GADAPASK IgG1<br>중쇄<br>핵산 서열 | caggttcaactggttcagagcggagccgaagtgaagaaacctggggccagc<br>gtgaaggtgtcctgtaaagccagcggctacacctttaccacctactggattcagt<br>gggtccgacaggcccctggacagagacttgaatggatgggagctgtgtaccc<br>cggcgacgccgataccagatacacccagaaattccagggcagagtgaccct<br>gacagccgatagaagcgccagcacagcctacatggaactgagcagcctga<br>gaagcgaggataccgccgtgtactactgtggcagagatgccggcctggaata<br>ttacgccctggactattggggccagggcaccctggttacagtgtcctctgcctcta |

[1419]

[1420]

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | caaagggcccctccgtttttccactggctcctagcagcaagagcacatctggtg<br>gaacagccgctctgggctgcctggtcaaggattactttcctgagcctgtgaccgt<br>gtcctggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagccgtg<br>ctgcaaagcagcggcctgtactctctgtctagcgtggtcacagtgcctagctcta<br>gcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaaca<br>ccaaggtcgacaagagagtggaacccaagtcttgtggtggcggaggatctgg<br>cggaggcggatctgaagttcagcttgttgaatctggcggcggactggtgcaac<br>ctggcggatctctgaaactgtcttgtgccgcctccggcttcaccttcaatacctac<br>gccatgaactgggttcgacaagcctccggcaaaggactggaatgggtcgga<br>cggatcagaagcaagtacaacaactacgccacctactacgccgactccgtg<br>aaggacagattcaccatcagccgggacgactccaagagcaccctgtacctcc<br>agatgaactccctgaaaaccgaggacacagccgtctattattgcgtgcggcac<br>ggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgcctactggggacagggaacc<br>ctcgtgaccgtttcttcaggcggcggtggtagtggcggtggtggtagcggaggc<br>ggtggatcaggtggcggcggttctcaagctgtggtcacacaagagcccagcct<br>gacagtttctcctggcggaaccgtgacactgacctgtagatctagcaccggcg<br>cagtgaccaccagcaattacgctaactgggtgcagcagaagcccggccaag<br>ctcctagaggactgatcggaggcacaaacaagagagccccttggacaccag<br>ccagattttctggctctctgctgggcgataaggccgctcttacactgtctggcgca<br>cagcctgaagatgaggccgagtacttttgcgccctgtggtacagcaacctgtgg<br>gtgttcggcggaggaacaaagctgacagttcttggaggcggcggaagcgac<br>aagacccacacatgtcctccatgtcctgctccagaactgctgggagcccctag<br>cgttttcctgtttcctccaaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaacccct<br>gaagtgacctgtgtggtggtggccgtgaagcacgaggacccagaagtgaagt<br>tcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctа<br>gagaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtgct<br>gcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaaca<br>aggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaaggccaagggccagcc<br>tcgggaacctcaagtgtgcactcttccacctagccgggaagagatgaccaag<br>aaccaggtgtcactgagctgcgccgtgaagggcttctacccttctgatatcgcc<br>gtggaatgggagagcaacggccagccagagaacaactacaagaccacac<br>ctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtctaagctgaccgtgga |

[1421]

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | caagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgag gccctgcacaaccactacacacagaagtccctgtctctgagccccggcaaa |
| 1122 | 항-CD58 GADAPASK IgG1 중쇄 아미노산 서열 | sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyl dtvsgsltiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcp apellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavkhedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvytlppcreemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls pgk |
| 1123 | 항-CD58 GADAPASK IgG1 중쇄 핵산 서열 | tctcagcagatctatggcgtggtgtacggcaacgtgaccttccacgtgccaagc aacgtgcccctgaaagaggtgctctggaagaaacagaaagacaaggtggc cgagctggaaaacagcgagttcagagccttcagcagcttcaagaaccgggt gtacctggataccgtgtccggcagcctgaccatctacaatctgaccagcagcg acgaggacgagtacgagatggaaagccccaacatcaccgacaccatgaag ttctttctgtacgtgctggaaagcggcggaggcggctctgataagacacacac atgtcctccatgtcctgctccagaactgctgggagcccctagcgttttcctgtttcct ccaaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaaccccctgaagtgacctgt gtggtggtggccgtgaagcacgaagatcccgaagtgaagttcaattggtacgt ggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacag tacaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattg gctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctggccgc tcctatcgagaaaaccatctctaaggccaagggccagcctcgggaaccaca ggtttacaccctgcctccatgccgggaagagatgaccaagaatcaggtgtccc tgtggtgcctggtcaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggaga gcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggaca gcgacggctcattcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagagcagatg gcagcagggcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggccctgcacaacc actacacccagaagtctctgtctctgagccccggcaaa |
| 1124 | 항-CD19-CD3 LALAIgG1 중쇄 아미노산 서열 | qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgav ypgdadtrytqkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyal dywgqgtlvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvsw nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkr vepkscggggsggggsevqlvesggglvqpggslklscaasgftfntyamn |

[1422]

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | wvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslkt<br>edtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggggsggggsg<br>gggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprglig<br>gtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkl<br>tvlggggsdkthtcppcpapeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv<br>shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngke<br>ykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgf<br>ypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfsc<br>svmhealhnhytqkslslspgk |
| 1125 | 항-CD19-CD3<br>LALAIgG1<br>중쇄<br>핵산 서열 | caggttcaactggttcagagcggagccgaagtgaagaaacctggggccagc<br>gtgaaggtgtcctgtaaagccagcggctacacctttaccacctactggattcagt<br>gggtccgacaggcccctggacagagacttgaatggatgggagctgtgtaccc<br>cggcgacgccgataccagatacacccagaaattccagggcagagtgaccct<br>gacagccgatagaagcgccagcacagcctacatggaactgagcagcctga<br>gaagcgaggataccgccgtgtactactgtggcagagatgccggcctggaata<br>ttacgccctggactattggggccagggcaccctggttacagtgtcctctgcctcta<br>caaagggcccctccgtttttccactggctcctagcagcaagagcacatctggtg<br>gaacagccgctctgggctgcctggtcaaggattactttcctgagcctgtgaccgt<br>gtcctggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagccgtg<br>ctgcaaagcagcggcctgtactctctgtctagcgtggtcacagtgcctagctcta<br>gcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaaca<br>ccaaggtcgacaagagagtggaacccaagtcttgtggtggcggaggatctgg<br>cggaggcggatctgaagttcagcttgttgaatctggcggcggactggtgcaac<br>ctggcggatctctgaaactgtcttgtgccgcctccggcttcaccttcaatacctac<br>gccatgaactgggttcgacaagcctccggcaaaggactggaatgggtcgga<br>cggatcagaagcaagtacaacaactacgccacctactacgccgactccgtg<br>aaggacagattcaccatcagccgggacgactccaagagcaccctgtacctcc<br>agatgaactccctgaaaaccgaggacacagccgtctattattgcgtgcggcac<br>ggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgcctactggggacagggaacc<br>ctcgtgaccgtttcttcaggcggcggtggtagtggcggtggtggtagcggaggc<br>ggtggatcaggtggcggcggttctcaagctgtggtcacacaagagcccagcct<br>gacagtttctcctggcggaaccgtgacactgacctgtagatctagcaccggcg<br>cagtgaccaccagcaattacgctaactgggtgcagcagaagcccggccaag |

[1423]

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | ctcctagaggactgatcggaggcacaaacaagagagccccttggacaccag<br>ccagattttctggctctctgctgggcgataaggccgctcttacactgtctggcgca<br>cagcctgaagatgaggccgagtacttttgcgccctgtggtacagcaacctgtgg<br>gtgttcggcggaggaacaaagctgacagttcttggaggcggcggaagcgac<br>aagacccacacatgtcctccatgtcctgctccagaagctgctggcggaccctc<br>cgtgtttctgttccctccaaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaacccc<br>tgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtctcacgaggacccagaagtgaagtt<br>caattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctag<br>agaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtgctg<br>caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaa<br>ggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagcct<br>agggaacctcaagtgtgcactctgcctccaagccgggaagagatgaccaag<br>aatcaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggcttttaccccttccgatatcgccg<br>tggaatgggagagcaatggccagccagagaacaactacaagaccacacct<br>cctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtctaagctgaccgtggaca<br>agagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggc<br>cctgcacaaccactacacacagaagtccctgtctctgagccccggcaaa |
| 1126 | 항-CD58<br>LALAIgG1<br>중쇄<br>아미노산 서열 | sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyl<br>dtvsgsltiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcp<br>apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv<br>evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti<br>skakgqprepqvytlppcreemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqp<br>ennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksl<br>slspgk |
| 1168 | 항-CD58<br>LALAIgG1<br>중쇄<br>핵산 서열 | tctcagcagatctatggcgtggtgtacggcaacgtgaccttccacgtgccaagc<br>aacgtgcccctgaaagaggtgctctggaagaaacagaaagacaaggtggc<br>cgagctggaaaacagcgagttcagagccttcagcagcttcaagaaccgggt<br>gtacctggataccgtgtccggcagcctgaccatctacaatctgaccagcagcg<br>acgaggacgagtacgagatggaaagccccaacatcaccgacaccatgaag<br>ttctttctgtacgtgctggaaagcggcggaggcggctctgataagacacacac<br>atgtcctccatgtcctgctccagaagcagctggcggaccctctgttttcctgtttcc<br>acctaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaaccccgaagtgacctg<br>cgtggtggtggatgtgtctcacgaggaccccgaagtgaagttcaattggtacgt |

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | ggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacag<br>tacaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattg<br>gctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgct<br>cctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccaagagaacccc<br>aggtttacaccctgcctccatgccgggaagagatgaccaagaatcaggtgtcc<br>ctgtggtgcctggtcaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggaga<br>gcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggaca<br>gcgacggctcattcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagagcagatg<br>gcagcagggcaacgtgttcagctgttctgtgatgcacgaggccctgcacaacc<br>actacacccagaagtctctgtctctgagccccggcaaa |
| 1127 | 항-CD19-CD3<br>LALASKPA IgG1<br>중쇄<br>아미노산 서열 | qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgav<br>ypgdadtrytqkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyal<br>dywgqgtlvtvssastkgpsvfplapssksts ggtaalgclvkdyfpepvtvsw<br>nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkr<br>vepkscggggsggggsevqlvesggglvqpggslklscaasgftfntyamn<br>wvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslkt<br>edtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggggsggggsg<br>gggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprglig<br>gtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkl<br>tvlggggsdkthtcppcpapeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv<br>khedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngke<br>ykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgf<br>ypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfsc<br>svmhealhnhytqkslslspgk |
| 1128 | 항-CD19-CD3<br>LALASKPA IgG1<br>중쇄<br>핵산 서열 | caggttcaactggttcagagcggagccgaagtgaagaaacctggggccagc<br>gtgaaggtgtcctgtaaagccagcggctacacctttaccacctactggattcagt<br>gggtccgacaggcccctggacagagacttgaatggatgggagctgtgtaccc<br>cggcgacgccgataccagatacacccagaaattccagggcagagtgaccct<br>gacagccgatagaagcgccagcacagcctacatggaactgagcagcctga<br>gaagcgaggataccgccgtgtactactgtggcagagatgccggcctggaata<br>ttacgccctggactattggggccagggcaccctggttacagtgtcctctgcctcta<br>caaagggcccctccgtttttccactggctcctagcagcaagagcacatctggtg<br>gaacagccgctctgggctgcctggtcaaggattactttcctgagcctgtgaccgt |

[1424]

[1425]

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | gtcctggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagccgtg<br>ctgcaaagcagcggcctgtactctctgtctagcgtggtcacagtgcctagctcta<br>gcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaaca<br>ccaaggtcgacaagagagtggaacccaagtcttgtggtggcggaggatctgg<br>cggaggcggatctgaagttcagcttgttgaatctggcggcggactggtgcaac<br>ctggcggatctctgaaactgtcttgtgccgcctccggcttcaccttcaatacctac<br>gccatgaactgggttcgacaagcctccggcaaaggactggaatgggtcgga<br>cggatcagaagcaagtacaacaactacgccacctactacgccgactccgtg<br>aaggacagattcaccatcagccgggacgactccaagagcaccctgtacctcc<br>agatgaactccctgaaaaccgaggacacagccgtctattattgcgtgcggcac<br>ggcaacttcggcaacagctatgtgtcttggtttgcctactggggacagggaacc<br>ctcgtgaccgtttcttcaggcggcggtggtagtggcggtggtggtagcggaggc<br>ggtggatcaggtggcggcggttctcaagctgtggtcacacaagagcccagcct<br>gacagtttctcctggcggaaccgtgacactgacctgtagatctagcaccggcg<br>cagtgaccaccagcaattacgctaactgggtgcagcagaagcccggccaag<br>ctcctagaggactgatcggaggcacaaacaagagagccccttggacaccag<br>ccagattttctggctctctgctgggcgataaggccgctcttacactgtctggcgca<br>cagcctgaagatgaggccgagtacttttgcgccctgtggtacagcaacctgtgg<br>gtgttcggcggaggaacaaagctgacagttcttggaggcggcggaagcgac<br>aagacccacacatgtcctccatgtcctgctccagaagctgctggcggaccctc<br>cgtgtttctgttccctccaaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaacccc<br>tgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgaagcacgaggacccagaagtgaa<br>gttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcct<br>agagaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgacagtg<br>ctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaac<br>aaggccctggccgctcctatcgagaaaaccatctctaaggccaagggccag<br>cctcgggaacctcaagtgtgcactcttccacctagccgggaagagatgacca<br>agaaccaggtgtcactgagctgcgccgtgaagggcttctacccttctgatatcg<br>ccgtggaatgggagagcaacggccagccagagaacaactacaagaccac<br>acctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcctggtgtctaagctgaccgtg<br>gacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgtagcgtgatgcac<br>gaggccctgcacaaccactacacacagaagtccctgtctctgagccccggca<br>aa |

표 33
항체 및 Fc 변이체의 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| 1129 | 항-CD58 LALASKPA IgG1 중쇄 아미노산 서열 | sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyl dtvsgsltiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcp apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvkhedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiekti skakgqprepqvytlppcreemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqp ennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksl slspgk |
| 1130 | 항-CD58 LALASKPA IgG1 중쇄 핵산 서열 | tctcagcagatctatggcgtggtgtacggcaacgtgaccttccacgtgccaagc aacgtgcccctgaaagaggtgctctggaagaaacagaaagacaaggtggc cgagctggaaaacagcgagttcagagccttcagcagcttcaagaaccgggt gtacctggataccgtgtccggcagcctgaccatctacaatctgaccagcagcg acgaggacgagtacgagatggaaagccccaacatcaccgacaccatgaag ttctttctgtacgtgctggaaagcggcggaggcggctctgataagacacacac atgtcctccatgtcctgctccagaagcagctggcggaccctctgttttcctgtttcc acctaagccaaaggacaccctgatgatcagcagaaacccctgaagtgacctg cgtggtggtggatgtgaagcacgaggaccccgaagtgaagttcaattggtacg tggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagaggaggaaca gtacaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggatt ggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctggcc gctcctatcgagaaaaccatctctaaggccaagggccagcctcgggaacca caggtttacaccctgcctccatgccgggaagagatgaccaagaatcaggtgtc cctgtggtgcctggtcaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggag agcaatggccagcctgagaacaactacaagaccacacctcctgtgctggac agcgacggctcattcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagagcagat ggcagcagggcaacgtgttcagctgtagcgtgatgcacgaggccctgcacaa ccactacacccagaagtctctgtctctgagccccggcaaa |

[1426]

[1427] **8.38. 실시예 38: 변형된 항체의 생물물리학적 특성 SPR- 인간 Fc 감마 수용체 1A에 대한 실시예 37의 변형된 항체의 결합**

[1428] WT 및 항체-Fc 변이체에 대한 인간 활성화 수용체 FcγR1A의 상호작용을 분석하기 위해 표면 플라스몬 공명(SPR) 실험을 수행하였다. 결합 동력학 및 이들의 상대 결합 친화도를 조사하였다. 결합 친화도는 항체와 항원 사이의 상호작용의 중요한 특징이다. 평형 해리 상수(KD)는 상호작용이 얼마나 강한지, 따라서 얼마나 많은 항체-항원 복합체가 평형 상태에서 형성되는지를 정의한다. 항체 특성에 대한 지식은 최상의 치료용 항체 후보를 선택하는 동안 필수적일 뿐만 아니라 생체 내 거동을 이해하고 잠재적으로 세포 면역 반응을 예측하는 데에도 중요하다. 목적은 Fc 감마 수용체에 대한 결합이 거의 또는 전혀 없는 항체 변이체를 생성시켜 단클론성 항체 치료제의 안전성을 향상시키는 것을 목표로 하여 효과기 기능을 감소시키거나 제거하는 것이다.

[1429] 모든 SPR 완충액은 탈이온수를 사용하여 제조하였다. 샘플은 0.005% Tween-20을 함유한 구배 완충액 PBS pH 7.4에서 제조하였다. SPR 측정은 Biacore T200 제어 소프트웨어 버전 2.0.1에 의해 제어되는 Biacore T200(GE-Healthcare Life Sciences)에서 측정하였다.

[1430] 인간 FcγR1A에 대한 항체 WT 및 변이체의 결합 친화도를 평가하기 위해 Biacore T200을 사용하여 표면 플라스몬 공명을 수행하였다.

[1431] 항체는 CM5 센서 칩에 공유 고정화되어 있고 Fc 감마 1A가 용액에서 분석물로 제공되었다(도 38). 항체를 10 mM 아세트산나트륨(pH 4)에 희석시키고, 표준 아민 커플링 절차를 적용하여 CM5 센서 칩에 대략 950 공명 단위(RU)의 밀도로 고정화하였다. 플로우 셀 1은 기준으로 사용하기 위해 블랭크 고정화되어 있었다. 동력학적 결합 데이터는 30 ㎕/분의 유량 및 25℃의 온도에서 모든 플로우 셀에서 인간 Fc 감마 수용체 1A 의 1:2 희석 시리즈를 후속 주입하여 수집하였다. 인간 C1q를 0.2 nM 내지 25 nM 범위의 농도에서 구배 완충액에서 희석시켰다. 각각의 측정 주기 후에 20 mM 글리신 pH 2.0 용액을 사용하여 칩 표면을 재생시켰다. 제로 농도 샘플(블랭크 구배)을 데이터 평가 동안 이중 참조를 허용하기 위해 측정하였다.

[1432] 데이터는 비아코어 T200 평가 소프트웨어를 사용하여 평가하였다. 원시 데이터는 이중 참조되었다. 즉, 측정 플로우 셀의 반응을 기준 플로우 셀의 반응에 대해 보정하였고, 제2 단계에서 블랭크 주입의 반응을 차감하였다. 그 다음, 1:1 동력학 결합 모델을 적용하여 센서그램을 피팅하여 해리 평형 상수를 계산하였다. 또한 실험 중 도달한 최대 반응을 모니터링하였다. 최대 응답은 포화 시 응답 측면에서 표면의 결합 능력을 설명한다.

[1433] 이들 상호작용을 요약한 최대 응답값을 표 34에 제공한다.

[1434] FcγR1A에 대한 각각의 변이체의 SPR Biacore 결합 센서그램을 도 41에 도시한다.

[1435] 모든 변이체는 낮은 잔류 결합이 측정되었기 때문에 WT와 비교하여 Fc 감마 수용체에 대하 결합을 억제한다.

[1436] [표 34]

[1437]

| 표 34<br>표면 플라스몬 공명에 의해서 결정된 WT-Fc 및 FcγRIA 에 대한 변이체의 최대 응답 | |
|---|---|
| **Fc** | **25 nM hFcγRIA 에서의 최대 응답(RU)** |
| WT | 138 |
| DANAPA | 0 |
| GADAPASK | 0 |
| LALA | 44 |
| LALASKPA | 0 |

[1438] **시차 주사 열량계법- 변형된 항체의 용융 온도**

[1439] 조작된 항체 CH2 도메인의 열 안정성을 표 35에 나타낸 바와 같은 열량 측정을 사용하여 비교하였다. 시차 주사 마이크로 열량계(Nano DSC, TA 기기)에서 열량 측정을 수행하였다. 세포 부피는 1 ㎖였고, 가열 속도는 1℃/분이었다. 모든 단백질은 PBS(pH 7.4) 중의 1 ㎎/㎖의 농도로 사용되었다. 각각의 단백질의 몰 열용량은 단백질이 생략된 동일한 완충액을 포함하는 중복 샘플과 비교하여 추정되었다. 표준 절차를 사용하여 부분 몰 열용량 및 용융곡선을 분석하였다. 온도기록도(thermogram)를 기준선 보정하고 농도를 정규화하였다. 침묵 버전 LALASKPA(68℃)는 DANAPA(57℃)에 비해 훨씬 더 양호한 Tm을 나타낸다.

[1440] [표 35]

[1441]

| 표 35<br>WT-Fc 및 변이체의 용융 온도 | |
|---|---|
| **Fc** | **CH2 도메인의 용융 온도(Tm)** |
| WT | **68** |
| DANAPA | **57** |
| GADAPASK | **59** |
| LALA | **68** |
| LALASKPA | **68** |

[1442] **Fc 변이체의 포획 후 응집 경향**

[1443] 크기 배제 크로마토그래피 측정을 수행하여 WT 및 Fc 변형된 유도체의 응집 경향(% HMW)을 평가하였다. 생산 및 정제된 항체를 PBS 완충액 pH 7.4로 평형화된 분석용 크기 배제 크로마토그래피 칼럼(SEC 200, GE Healthcare)에 적용하였다. 결과는 표 36에 요약되어 있다.

[1444] [표 36]

[1445]

| 표 36<br>항체의 고분자량 함량(%) | |
|---|---|
| **Fc** | **고분자량 (%)** |
| WT | **16.3** |
| DANAPA | **22.7** |
| GADAPASK | **16.1** |
| LALA | **18.1** |
| LALASKPA | **18.9** |

[1446] **8.39. 실시예 39: 항-CD3 NFAT 신호전달 검정**

[1447] Jurkat NFAT 루시퍼화(JNL) 세포 및 THP-1 세포(ATCC, TIB202)를 사용하여 활성화된 T-세포의 핵 인자(NFAT) 경로에 대한 Jurkat 리포터 유전자 검정(RGA)을 수행하였다. THP-1 세포는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII를 발

현한다. 세포를 제시된 다양한 농도의 각각의 샘플과 함께 5:1 효과기 대 종양 세포 비로 37℃, 5% CO2에서 6시간 동안 공동 배양하였다. 동일한 부피의 ONE-Glo™ 시약(Promega, E6120)을 배양 부피에 첨가하였다. 플레이트를 2분 동안 진탕한 다음 광으로부터 보호하면서 추가로 8분 동안 인큐베이션시켰다. 루시퍼라제 활성을 Biotek Synergy HT 플레이트 판독기에서 정량화하였다. GraphPad Prism을 사용하여 데이터를 분석하고 4개의 매개변수-로지스틱 곡선에 피팅하였다.

[1448] 요약하면, WT는 가장 큰 NFAT 활성을 나타내었다. 모든 침묵 돌연변이 세트는 NFAT 활성화를 상당히 약화시키는 것으로 나타났다. IFNg 없이 수행된 RGA에서(도 42), 모든 침묵 돌연변이 세트는 DANAPA를 제외하고 유사한 T-세포 활성화를 나타내었다.

[1449] **8.40. 실시예 40: CD3hi TSP1변이체**

[1450] CD3hi TSP1과 비교하여 반대 Fc 영역에 노브-인투-홀 돌연변이를 포함하는 CD3hi TSP1 변이체가 생성되었다. 변이체의 아미노산 서열은 표 37에 제시되어 있다.

[1451] [표 37]

**표 37**

| 사슬 설명 | 아미노산 서열 | 서열 번호 |
|---|---|---|
| 제 1 절반 항체 중쇄 (Fc 서열 포함) | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1131 |
| 제1 절반 항체 경쇄 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 1132 |
| 제 2 절반 항체 (Fc 서열 포함) | SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 1133 |

[1452]

[1453] **8.41. 실시예 41: CD3hi TSP1변이체**

[1454] CD3hi TSP1의 추가적인 Fc 변이체를 실시예 37에 기재된 방법에 따라서 설계하고, 발현시키고, 정제하였다. 변이체의 아미노산 서열을 표 38에 제시한다.

[1455] [표 38]

표 38
예시적인 TBM 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| 1110 | 항-CD19 경쇄 아미노산 서열 | eivmtqspatlsvspgeratlscrasqdvgtavawyqqkpgqaprlliywastr htgiparfsgsgsgteftltisslqsedfavyfcqqyanfplytfgqgtkleikrtvaa psvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteq dskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec |
| 1134 | 항-CD19-CD3 LALAGA IgG1 중쇄 | qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgav ypgdadtrytqkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyal dywgqgtlvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvsw |

[1456]

표 38
예시적인 TBM 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 아미노산 서열 | nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkr vepkscggggsggggsevqlvesggglvqpggslklscaasgftfntyamn wvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslkt edtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggggsggggsg gggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprglig gtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkl tvlggggsdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngke ykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgf ypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfsc svmhealhnhytqkslslspgk |
| 1135 | 항-CD58 LALAGA IgG1 중쇄 아미노산 서열 | sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyl dtvsgsltiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcp apeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvytlppcreemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqp ennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksl slspgk |
| 1136 | 항-CD19-CD3 DAPASK IgG1 중쇄 아미노산 서열 | qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgav ypgdadtrytqkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyal dywgqgtlvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvsw nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkr vepkscggggsggggsevqlvesggglvqpggslklscaasgftfntyamn wvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslkt edtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggggsggggsg gggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprglig gtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkl tvlggggsdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavk hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkey kckvsnkalaapiektiskakgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk |

[1457]

[1458]

표 38
예시적인 TBM 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| 1137 | 항-CD58 DAPASK IgG1 중쇄 아미노산 서열 | sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyl dtvsgsltiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcp apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavkhedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvytlppcreemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls pgk |
| 1138 | 항-CD19-CD3 GADAPA IgG1 중쇄 아미노산 서열 | qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgav ypgdadtrytqkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyal dywgqgtlvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvsw nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkr vepkscggggsggggsevqlvesgglvqpggslklscaasgftfntyamn wvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslkt edtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggggsggggsg gggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprglig gtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkl tvlggggsdkthtcppcpapellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkey kckvsnkalaapiektiskakgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfscs vmhealhnhytqkslslspgk |
| 1139 | 항-CD58 GADAPA IgG1 중쇄 아미노산 서열 | sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyl dtvsgsltiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcp apellgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvavshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiektisk akgqprepqvytlppcreemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls pgk |
| 1140 | 항-CD19-CD3 LALAPG IgG1 중쇄 아미노산 서열 | qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgav ypgdadtrytqkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyal dywgqgtlvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvsw nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkr vepkscggggsggggsevqlvesgglvqpggslklscaasgftfntyamn |

[1459]

표 38
예시적인 TBM 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | | wvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslkt edtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggggsggggsg gggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprglig gtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkl tvlggggsdkthtcppcpapeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngke ykckvsnkalgapiektiskakgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgf ypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfsc svmhealhnhytqkslslspgk |
| 1141 | 항-CD58 LALAPG IgG1 중쇄 아미노산 서열 | sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyl dtvsgsltiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcp apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalgapiekti skakgqprepqvytlppcreemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqp ennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksl slspgk |
| 1142 | 항-CD19-CD3 LALAPA IgG1 중쇄 아미노산 서열 | qvqlvqsgaevkkpgasvkvsckasgytfttywiqwvrqapgqrlewmgav ypgdadtrytqkfqgrvtltadrsastaymelsslrsedtavyycgrdagleyyal dywgqgtlvtvssastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvsw nsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkr vepkscggggsggggsevqlvesggglvqpggslklscaasgftfntyamn wvrqasgkglewvgrirskynnyatyyadsvkdrftisrddskstlylqmnslkt edtavyycvrhgnfgnsyvswfaywgqgtlvtvssggggsggggsggggsg gggsqavvtqepsltvspggtvtltcrsstgavttsnyanwvqqkpgqaprglig gtnkrapwtparfsgsllgdkaaltlsgaqpedeaeyfcalwysnlwvfgggtkl tvlggggsdkthtcppcpapeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdv shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngke ykckvsnkalaapiektiskakgqprepqvctlppsreemtknqvslscavkgf ypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqqgnvfsc svmhealhnhytqkslslspgk |
| 1143 | 항-CD58 LALAPA IgG1 중쇄 | sqqiygvvygnvtfhvpsnvplkevlwkkqkdkvaelensefrafssfknrvyl dtvsgsltiynltssdedeyemespnitdtmkfflyvlesggggsdkthtcppcp apeaaggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv |

[1460]

표 38
예시적인 TBM 서열

| 서열번호 | 설명 | 서열 |
|---|---|---|
| | 아미노산 서열 | evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalaapiekti skakgqprepqvytlppcreemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqp ennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksl slspgk |

[1461] **9. 구체적인 실시형태, 참고문헌의 인용**

[1462] 다양한 구체적인 실시형태가 예시되고 기재되었지만, 본 발명(들)의 정신과 범주로부터 벗어나는 일 없이 다양한 변화가 이루어질 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[1463] 본 발명은 이하에 제시되는 넘버링된 실시형태에 의해 예시된다.

[1464] 1. 인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

[1465] (a) 서열번호 1, 서열번호 2 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 14, 서열번호 15 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 및

[1466] (b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

[1467] 을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

[1468] 2. 인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

[1469] (a) 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 17, 서열번호 18 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 및

[1470] (b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

[1471] 을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

[1472] 3. 인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

[1473] (a) 서열번호 7, 서열번호 8 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 20, 서열번호 21 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 및

[1474] (b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

[1475] 을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

[1476] 4. 인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

[1477] (a) 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 23, 서열번호 24 및 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 및

[1478] (b) Fc 도메인을 형성하는 제1 인간 IgG1 변이체 Fc 영역 및 제2 인간 IgG1 변이체 Fc 영역으로서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

[1479] 을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

[1480] 5. 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함하는, CD19 결합 분자.

[1481] 6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1482] 7. 인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

[1483] (a) 서열번호 27, 서열번호 28 및 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 40, 서열번호 41 및 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 및

[1484] (b) Fc 도메인을 형성하는 제1 인간 IgG1 변이체 Fc 영역 및 제2 인간 IgG1 변이체 Fc 영역으로서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

[1485] 을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

[1486] 8. 인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

[1487] (a) 서열번호 30, 서열번호 31 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 43, 서열번호 44 및 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 및

[1488] (b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

[1489] 을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

[1490] 9. 인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

[1491] (a) 서열번호 33, 서열번호 34 및 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 46, 서열번호 47 및 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 및

[1492] (b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

[1493] 을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

[1494] 10. 인간 CD19에 특이적으로 결합하고,

[1495] (a) 서열번호 36, 서열번호 37 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3, 및 서열번호 49, 서열번호 50 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3; 및

[1496] (b) Fc 도메인을 형성하는 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역으로서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환, L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환, D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환, G237A, D265A 및 P329A("GADAPA") 치환, G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환, L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환 또는 L234A, L235A 및 P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, 제1 변이체 인간 IgG1 Fc 영역 및 제2 변이체 인간 IgG1 Fc 영역

[1497] 을 포함하는, 인간 CD19 결합 분자.

[1498] 11. 실시형태 7 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함하는, CD19 결합 분자.

[1499] 12. 실시형태 7 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1500] 13. 실시형태 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2 또는 단일 도메인 항체(SDAB)를 포함하는, CD19 결합 분자.

[1501] 14. 실시형태 13에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 도메인을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1502] 15. 실시형태 13에 있어서, scFv를 포함하는, CD19 결합 분자.

[1503] 16. 실시형태 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 다음을 포함하는 다중특이성 결합 분자(MBM)인, CD19 결합 분자:

[1504] (a) CD19에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 1(ABM1); 및

[1505] (b) 상이한 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 2(ABM2)로서, 선택적으로 표적 분자는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분인, ABM2.

[1506] 17. 실시형태 16에 있어서, ABM1은 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인인, CD19 결합 분자.

[1507] 18. 실시형태 17에 있어서, ABM1은 scFv인, CD19 결합 분자.

[1508] 19. 실시형태 17에 있어서, ABM1은 Fab인, CD19 결합 분자.

[1509] 20. 실시형태 17에 있어서, Fab는 Fab 이종이합체인, CD19 결합 분자.

[1510] 21. 실시형태 17에 있어서, ABM1은 항-CD19 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, CD19 결합 분자.

[1511] 22. 실시형태 16 내지 21 중 어느 하나에 있어서, ABM2는 비 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM인, CD19 결합 분자.

[1512] 23. 실시형태 22에 있어서, ABM2는 쿠니츠 도메인, 아드넥신, 아피바디, 다르핀, 아비머, 안티칼린, 리포칼린, 센트린, 버사바디, 노틴, 아드넥틴, 프로넥틴, 아피틴/나노피틴, 아필린, 아트리머/테트라넥틴, 이환식 펩티드, 시스-노트, Fn3 스캐폴드, 오바디, Tn3, 아피머, BD, 아드히론, 듀오칼린, 알파바디, 아르마딜로 반복 단백질, 레페바디 또는 파이노머인, CD19 결합 분자.

[1513] 24. 실시형태 16 내지 21 중 어느 하나에 있어서, ABM2는 비 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM인, CD19 결합 분자.

[1514] 25. 실시형태 24에 있어서, ABM2는 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인인, CD19 결합 분자.

[1515] 26. 실시형태 25에 있어서, ABM2는 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, CD19 결합 분자.

[1516] 27. 실시형태 25에 있어서, ABM2는 scFv인, CD19 결합 분자.

[1517] 28. 실시형태 25에 있어서, ABM2는 Fab인, CD19 결합 분자.

[1518] 29. 실시형태 25에 있어서, ABM2는 Fab 이종이합체인, CD19 결합 분자.

[1519] 30. 실시형태 16 내지 29 중 어느 하나에 있어서, ABM2는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하는, CD19 결합 분자.

[1520] 31. 실시형태 30에 있어서, TCR 복합체의 성분은 CD3인, CD19 결합 분자.

[1521] 32. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-1의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1522] 33. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-2의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1523] 34. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-3의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1524] 35. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-4의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1525] 36. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-5의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1526] 37. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-6의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1527] 38. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-7의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1528] 39. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-8의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1529] 40. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-9의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1530] 41. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-10의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1531] 42. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-11의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1532] 43. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-12의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1533] 44. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-13의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1534] 45. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-14의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1535] 46. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-15의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1536] 47. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-16의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1537] 48. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-17의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1538] 49. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-18의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1539] 50. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-19의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1540] 51. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-20의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1541] 52. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-21의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1542] 53. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-22의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1543] 54. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-23의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1544] 55. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-24의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1545] 56. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-25의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1546] 57. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-26의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1547] 58. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-27의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1548] 59. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-28의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1549] 60. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-29의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1550] 61. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-30의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1551] 62. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-31의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1552] 63. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-32의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1553] 64. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-33의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1554] 65. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-34의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1555] 66. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-35의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1556] 67. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-36의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1557] 68. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-37의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1558] 69. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-38의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1559] 70. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-39의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1560] 71. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-40의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1561] 72. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-41의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1562] 73. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-42의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1563] 74. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-43의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1564] 75. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-44의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1565] 76. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-45의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1566] 77. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-46의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1567] 78. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-47의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1568] 79. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-48의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1569] 80. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-49의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1570] 81. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-50의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1571] 82. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-51의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1572] 83. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-52의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1573] 84. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-53의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1574] 85. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-54의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1575] 86. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-55의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1576] 87. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-56의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1577] 88. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-57의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1578] 89. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-58의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1579] 90. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-59의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1580] 91. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-60의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1581] 92. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-61의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1582] 93. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-62의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1583] 94. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-63의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1584] 95. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-64의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1585] 96. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-65의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1586] 97. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-66의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1587] 98. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-67의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1588] 99. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-68의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1589] 100. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-69의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1590] 101. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-70의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1591] 102. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-71의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1592] 103. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-72의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1593] 104. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-73의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1594] 105. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-74의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1595] 106. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-75의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1596] 107. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-76의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1597] 108. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-77의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1598] 109. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-78의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1599] 110. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-79의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1600] 111. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-80의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1601] 112. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-81의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1602] 113. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-82의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1603] 114. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-83의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1604] 115. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-84의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1605] 116. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-85의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1606] 117. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-86의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1607] 118. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-87의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1608] 119. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-88의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1609] 120. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-89의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1610] 121. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-90의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1611] 122. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-91의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1612] 123. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-92의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1613] 124. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-93의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1614] 125. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-94의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1615] 126. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-95의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1616] 127. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-96의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1617] 128. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-97의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1618] 129. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-98의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1619] 130. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-99의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1620] 131. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-100의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1621] 132. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-101의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1622] 133. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-102의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1623] 134. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-103의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1624] 135. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-104의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1625] 136. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-105의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1626] 137. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-106의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1627] 138. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-107의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1628] 139. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-108의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1629] 140. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-109의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1630] 141. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-110의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1631] 142. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-111의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1632] 143. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-112의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1633] 144. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-113의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1634] 145. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-114의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1635] 146. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-115의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1636] 147. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-116의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1637] 148. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-117의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1638] 149. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-118의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1639] 150. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-119의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1640] 151. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-120의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1641] 152. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-121의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1642] 153. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-122의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1643] 154. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-123의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1644] 155. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-124의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1645] 156. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-125의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1646] 157. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-126의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1647] 158. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-127의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1648] 159. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-128의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1649] 160. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-129의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1650] 161. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 CD3-130의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1651] 162. 실시형태 32 내지 161 중 어느 하나에 있어서, CDR은 표 12B에 제시된 Kabat 넘버링에 의해 정해지는, CD19 결합 분자.

[1652] 163. 실시형태 32 내지 161 중 어느 하나에 있어서, CDR은 표 12C에 제시된 Chothia 넘버링에 의해 정해지는, CD19 결합 분자.

[1653] 164. 실시형태 32 내지 161 중 어느 하나에 있어서, CDR은 표 12D에 제시된 Kabat와 Chothia 넘버링의 조합에 의해 정해지는, MBM.

[1654] 165. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1655] 166. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-2의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1656] 167. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-3의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1657] 168. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-4의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1658] 169. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-5의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1659] 170. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-6의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1660] 171. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-7의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1661] 172. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-8의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1662] 173. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-9의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1663] 174. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-10의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1664] 175. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-11의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1665] 176. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-12의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1666] 177. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-13의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합

분자.

[1667] 178. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-14의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1668] 179. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-15의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1669] 180. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-16의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1670] 181. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-17의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1671] 182. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-18의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1672] 183. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-19의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1673] 184. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-20의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1674] 185. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-21의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1675] 186. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-22의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1676] 187. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-23의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1677] 188. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-24의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1678] 189. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-25의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1679] 190. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-26의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1680] 191. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-27의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1681] 192. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-28의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1682] 193. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-129의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1683] 194. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에 제시된 CD3-130의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1684] 195. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에서 CD3-12로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1685] 196. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에서 CD3-21로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1686] 197. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에서 CD3-22로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1687] 198. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에서 CD3-23으로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결

합 분자.

[1688] 199. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에서 CD3-24로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1689] 200. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에서 CD3-25로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1690] 201. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에서 CD3-26으로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1691] 202. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에서 CD3-27로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1692] 203. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에서 CD3-28로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1693] 204. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에서 CD3-129로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1694] 205. 실시형태 31에 있어서, ABM2는 표 12A에서 CD3-130으로 지정된 scFv의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1695] 206. 실시형태 30에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-α, TCR-β 또는 TCR-α/β 이합체인, CD19 결합 분자.

[1696] 207. 실시형태 206에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-α인, CD19 결합 분자.

[1697] 208. 실시형태 206에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-β인, CD19 결합 분자.

[1698] 209. 실시형태 206에 있어서, TCR 복합체의 성분은 또는 TCR-α/β 이합체인, CD19 결합 분자.

[1699] 210. 실시형태 206에 있어서, ABM2는 BMA031의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1700] 211. 실시형태 210에 있어서, CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정해지는, CD19 결합 분자.

[1701] 212. 실시형태 210에 있어서, CDR 서열은 Chothia 넘버링에 의해 정해지는, CD19 결합 분자.

[1702] 213. 실시형태 210에 있어서, CDR 서열은 Kabat 및 Chothia 넘버링의 조합에 의해 정해지는, CD19 결합 분자.

[1703] 214. 실시형태 210에 있어서, ABM2는 BMA031의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1704] 215. 실시형태 30에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-γ, TCR-δ 또는 TCR-γ/δ 이합체인, CD19 결합 분자.

[1705] 216. 실시형태 215에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-γ인, CD19 결합 분자.

[1706] 217. 실시형태 215에 있어서, TCR 복합체의 성분은 TCR-δ인, CD19 결합 분자.

[1707] 218. 실시형태 215에 있어서, TCR 복합체의 성분은 또는 TCR-γ/δ 이합체인, CD19 결합 분자.

[1708] 219. 실시형태 215에 있어서, ABM2는 δTCS1의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1709] 220. 실시형태 219에 있어서, CDR 서열은 Kabat 넘버링에 의해 정해지는, CD19 결합 분자.

[1710] 221. 실시형태 219에 있어서, CDR 서열은 Chothia 넘버링에 의해 정해지는, CD19 결합 분자.

[1711] 222. 실시형태 219에 있어서, CDR 서열은 Kabat 및 Chothia 넘버링의 조합에 의해 정해지는, CD19 결합 분자.

[1712] 223. 실시형태 219에 있어서, ABM2는 δTCS1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1713] 224. 실시형태 16 내지 223 중 어느 하나에 있어서, ABM1은 ABM2가 이의 표적 분자에 결합되는 것과 동시에 CD19에 결합할 수 있는, CD19 결합 분자.

[1714] 225. 실시형태 16 내지 224 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 결합 분자(BBM)인, CD19 결합 분자.

[1715] 226. 실시형태 225에 있어서, 2가인 CD19 결합 분자.

[1716] 227. 실시형태 226에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1b 내지 도 1f에 도시된 입체형태 중 어느 하나를 갖는,

CD19 결합 분자.

[1717] 228. 실시형태 227에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1b에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1718] 229. 실시형태 227에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1c에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1719] 230. 실시형태 227에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1d에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1720] 231. 실시형태 227에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1e에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1721] 232. 실시형태 227에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1f에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1722] 233. 실시형태 227 내지 232 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.1의 B1로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1723] 234. 실시형태 227 내지 232 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.1의 B2로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1724] 235. 실시형태 225에 있어서, 3가인 CD19 결합 분자.

[1725] 236. 실시형태 235에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1g 내지 도 1z에 도시된 입체형태 중 어느 하나를 갖는, CD19 결합 분자.

[1726] 237. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1g에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1727] 238. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1h에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1728] 239. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1i에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1729] 240. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1j에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1730] 241. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1k에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1731] 242. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1l에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1732] 243. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1m에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1733] 244. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1n에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1734] 245. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1o에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1735] 246. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1p에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1736] 247. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1q에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1737] 248. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1r에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1738] 249. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1s에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1739] 250. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1t에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1740] 251. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1u에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1741] 252. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1v에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1742] 253. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1w에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1743] 254. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1x에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1744] 255. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1y에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1745] 256. 실시형태 236에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1z에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1746] 257. 실시형태 235 내지 256 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.2에서 T1로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1747] 258. 실시형태 235 내지 256 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.2에서 T2로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1748] 259. 실시형태 235 내지 256 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.2에서 T3으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1749] 260. 실시형태 235 내지 256 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.2에서 T4로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1750] 261. 실시형태 235 내지 256 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.2에서 T5로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1751] 262. 실시형태 235 내지 256 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.2에서 T6으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1752] 263. 실시형태 225에 있어서, 4가인 CD19 결합 분자.

[1753] 264. 실시형태 263에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1aa 내지 도 1ah에 도시된 입체형태 중 어느 하나를 갖는, CD19 결합 분자.

[1754] 265. 실시형태 264에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1aa에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1755] 266. 실시형태 264에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1aa에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1756] 267. 실시형태 264에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1ac에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1757] 268. 실시형태 264에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1ad에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1758] 269. 실시형태 264에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1ae에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1759] 270. 실시형태 264에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1af에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1760] 271. 실시형태 264에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1ag에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1761] 272. 실시형태 264에 있어서, CD19 결합 분자는 도 1ah에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1762] 273. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv1로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1763] 274. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv2로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1764] 275. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv3으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1765] 276. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv4로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1766] 277. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv5로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1767] 278. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv6으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1768] 279. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv7로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1769] 280. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv8로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1770] 281. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv9로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1771] 282. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv10으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1772] 283. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv11로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19

결합 분자.

[1773] 284. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv12로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1774] 285. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv13으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1775] 286. 실시형태 263 내지 272 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.5.3에서 Tv14로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1776] 287. 실시형태 16 내지 224 중 어느 하나에 있어서, CD19 이외의 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모듈 3(ABM3)을 포함하는 삼중특이성 결합 분자(TBM)인 CD19 결합 분자.

[1777] 288. 실시형태 287에 있어서, ABM2는 인간 T 세포 수용체(TCR) 복합체의 성분에 특이적으로 결합하고, ABM3은 (i) 인간 CD2 또는 (ii) 종양 관련 항원(TAA)에 특이적으로 결합하는, CD19 결합 분자.

[1778] 289. 실시형태 287 또는 실시형태 288에 있어서, 3가인 CD19 결합 분자.

[1779] 290. 실시형태 289에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2a 내지 도 2p에 도시된 입체형태 중 어느 하나를 갖는, CD19 결합 분자.

[1780] 291. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2a에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1781] 292. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2b에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1782] 293. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2c에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1783] 294. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2d에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1784] 295. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2e에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1785] 296. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2f에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1786] 297. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2g에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1787] 298. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2h에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1788] 299. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2i에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1789] 300. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2j에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1790] 301. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2k에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1791] 302. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2l에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1792] 303. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2m에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1793] 304. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2n에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1794] 305. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2o에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1795] 306. 실시형태 290에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2p에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1796] 307. 실시형태 290 내지 306 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.6.1에서 T1로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1797] 308. 실시형태 290 내지 306 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.6.1에서 T2로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1798] 309. 실시형태 290 내지 306 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.6.1에서 T3으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1799] 310. 실시형태 290 내지 306 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.6.1에서 T4로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1800] 311. 실시형태 290 내지 306 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.6.1에서 T5로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결

합 분자.

[1801] 312. 실시형태 290 내지 306 중 어느 하나에 있어서, 섹션 7.6.1에서 T6으로 지칭되는 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1802] 313. 실시형태 287 또는 실시형태 288에 있어서, 4가인 CD19 결합 분자.

[1803] 314. 실시형태 313에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2q 내지 도 2s에 도시된 입체형태 중 어느 하나를 갖는, CD19 결합 분자.

[1804] 315. 실시형태 314에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2o에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1805] 316. 실시형태 314에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2r에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1806] 317. 실시형태 314에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2s에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1807] 318. 실시형태 287 또는 실시형태 288에 있어서, 5가인 CD19 결합 분자.

[1808] 319. 실시형태 318에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2t에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1809] 320. 실시형태 287 또는 실시형태 288에 있어서, 6가인 CD19 결합 분자.

[1810] 321. 실시형태 320에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2u 내지 도 2v에 도시된 입체형태 중 어느 하나를 갖는, CD19 결합 분자.

[1811] 322. 실시형태 321에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2u에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1812] 323. 실시형태 321에 있어서, CD19 결합 분자는 도 2v에 도시된 입체형태를 갖는, CD19 결합 분자.

[1813] 324. 실시형태 287 내지 323 중 어느 하나에 있어서, ABM1은 ABM3이 이의 표적 분자에 결합되는 것과 동시에 CD19에 결합할 수 있는, CD19 결합 분자.

[1814] 325. 실시형태 287 내지 324 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 인간 CD2에 특이적으로 결합하는, CD19 결합 분자.

[1815] 326. 실시형태 325에 있어서, ABM3은 비 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM인, CD19 결합 분자.

[1816] 327. 실시형태 326에 있어서, ABM3은 쿠니츠 도메인, 아드넥신, 아피바디, 다르핀, 아비머, 안티칼린, 리포칼린, 센트린, 버사바디, 노틴, 아드넥틴, 프로넥틴, 아피틴/나노피틴, 아필린, 아트리머/테트라넥틴, 이환식 펩티드, 시스-노트, Fn3 스캐폴드, 오바디, Tn3, 아피머, BD, 아드히론, 듀오칼린, 알파바디, 아르마딜로 반복 단백질, 레페바디 또는 파이노머인, CD19 결합 분자.

[1817] 328. 실시형태 326에 있어서, ABM3은 CD2 리간드의 수용체 결합 도메인을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1818] 329. 실시형태 325에 있어서, ABM3은 CD58 모이어티인, CD19 결합 분자.

[1819] 330. 실시형태 329에 있어서, CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-1의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1820] 331. 실시형태 329에 있어서, CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-2의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1821] 332. 실시형태 329에 있어서, CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-3의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1822] 333. 실시형태 329에 있어서, CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-4의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1823] 334. 실시형태 329에 있어서, CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-5의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1824] 335. 실시형태 334에 있어서, B로 지정된 아미노산은 페닐알라닌인, CD19 결합 분자.

[1825] 336. 실시형태 334에 있어서, B로 지정된 아미노산은 세린인, CD19 결합 분자.

[1826] 337. 실시형태 334 내지 336 중 어느 하나에 있어서, J로 지정된 아미노산은 발린인, CD19 결합 분자.

[1827] 338. 실시형태 334 내지 336 중 어느 하나에 있어서, J로 지정된 아미노산은 리신인, CD19 결합 분자.

[1828] 339. 실시형태 334 내지 338 중 어느 하나에 있어서, O로 지정된 아미노산은 발린인, CD19 결합 분자.

[1829] 340. 실시형태 334 내지 338 중 어느 하나에 있어서, O로 지정된 아미노산은 글루타민인, CD19 결합 분자.

[1830] 341. 실시형태 334 내지 340 중 어느 하나에 있어서, U로 지정된 아미노산은 발린인, CD19 결합 분자.

[1831] 342. 실시형태 334 내지 340 중 어느 하나에 있어서, U로 지정된 아미노산은 리신인, CD19 결합 분자.

[1832] 343. 실시형태 334 내지 342 중 어느 하나에 있어서, X로 지정된 아미노산은 트레오닌인, CD19 결합 분자.

[1833] 344. 실시형태 334 내지 342 중 어느 하나에 있어서, X로 지정된 아미노산은 세린인, CD19 결합 분자.

[1834] 345. 실시형태 334 내지 344 중 어느 하나에 있어서, Z로 지정된 아미노산은 류신인, CD19 결합 분자.

[1835] 346. 실시형태 334 내지 344 중 어느 하나에 있어서, Z로 지정된 아미노산은 글리신인, CD19 결합 분자.

[1836] 347. 실시형태 329에 있어서, CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-6의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1837] 348. 실시형태 329에 있어서, CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-7의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1838] 349. 실시형태 348에 있어서, J로 지정된 아미노산은 발린인, CD19 결합 분자.

[1839] 350. 실시형태 348에 있어서, J로 지정된 아미노산은 리신인, CD19 결합 분자.

[1840] 351. 실시형태 348 내지 350 중 어느 하나에 있어서, O로 지정된 아미노산은 발린인, CD19 결합 분자.

[1841] 352. 실시형태 348 내지 350 중 어느 하나에 있어서, O로 지정된 아미노산은 글루타민인, CD19 결합 분자.

[1842] 353. 실시형태 329에 있어서, CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-8의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1843] 354. 실시형태 329에 있어서, CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-9의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1844] 355. 실시형태 329에 있어서, CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-10의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1845] 356. 실시형태 329에 있어서, CD58 모이어티는 표 15에 제시된 CD58-11의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1846] 357. 실시형태 325에 있어서, ABM3은 CD48 모이어티인, CD19 결합 분자.

[1847] 358. 실시형태 357에 있어서, CD48 모이어티는 Uniprot 식별자 P09326의 아미노산 서열의 아미노산 27 내지 220과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는, CD19 결합 분자.

[1848] 359. 실시형태 357에 있어서, CD48 모이어티는 Uniprot 식별자 P09326의 아미노산 서열의 아미노산 27 내지 220과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는, CD19 결합 분자.

[1849] 360. 실시형태 357에 있어서, CD48 모이어티는 Uniprot 식별자 P09326의 아미노산 서열의 아미노산 27 내지 220과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는, CD19 결합 분자.

[1850] 361. 실시형태 357에 있어서, CD48 모이어티는 Uniprot 식별자 P09326의 아미노산 서열의 아미노산 27 내지 220과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는, CD19 결합 분자.

[1851] 362. 실시형태 357에 있어서, CD48 모이어티는 Uniprot P09326의 아미노산 서열의 아미노산 27 내지 220과 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는, CD19 결합 분자.

[1852] 363. 실시형태 325에 있어서, ABM3은 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM인, CD19 결합 분자.

[1853] 364. 실시형태 363에 있어서, ABM3은 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인인, CD19 결합 분자.

[1854] 365. 실시형태 363에 있어서, ABM3은 항-CD2 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, CD19 결합 분자.

[1855] 366. 실시형태 364에 있어서, ABM3은 scFv인, CD19 결합 분자.

[1856] 367. 실시형태 364에 있어서, ABM3은 Fab인, CD19 결합 분자.

[1857] 368. 실시형태 367에 있어서, ABM3은 Fab 이종이합체인, CD19 결합 분자.

[1858] 369. 실시형태 363 내지 368 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 CD2-1의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1859] 370. 실시형태 369에 있어서, ABM3은 CD2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1860] 371. 실시형태 369에 있어서, ABM3은 hu1CD2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1861] 372. 실시형태 369에 있어서, ABM3은 hu2CD2-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1862] 373. 실시형태 369에 있어서, ABM3은 Medi 507의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1863] 374. 실시형태 373에 있어서, ABM3은 Medi 507의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1864] 375. 실시형태 287 내지 324 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 인간 TAA에 특이적으로 결합하는, CD19 결합 분자.

[1865] 376. 실시형태 375에 있어서, ABM3은 비 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM인, CD19 결합 분자.

[1866] 377. 실시형태 376에 있어서, TAA가 수용체인 경우, ABM3은 수용체 리간드의 수용체 결합 도메인을 포함하고, TAA가 리간드인 경우, ABM3은 리간드 수용체의 리간드 결합 도메인을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1867] 378. 실시형태 376에 있어서, ABM3은 쿠니츠 도메인, 아드넥신, 아피바디, 다르핀, 아비머, 안티칼린, 리포칼린, 센트린, 버사바디, 노틴, 아드넥틴, 프로넥틴, 아피틴/나노피틴, 아필린, 아트리머/테트라넥틴, 이환식 펩티드, 시스-노트, Fn3 스캐폴드, 오바디, Tn3, 아피머, BD, 아드히론, 듀오칼린, 알파바디, 아르마딜로 반복 단백질, 레페바디 또는 파이노머인, CD19 결합 분자.

[1868] 379. 실시형태 375에 있어서, ABM3은 면역글로불린 스캐폴드 기반 ABM인, CD19 결합 분자.

[1869] 380. 실시형태 379에 있어서, ABM3은 항체, 항체 단편, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, 단일 도메인 항체(SDAB), VH 또는 VL 도메인, 또는 낙타 VHH 도메인인, CD19 결합 분자.

[1870] 381. 실시형태 380에 있어서, ABM3은 항체 또는 이의 항원 결합 도메인인, CD19 결합 분자.

[1871] 382. 실시형태 380에 있어서, ABM3은 scFv인, CD19 결합 분자.

[1872] 383. 실시형태 380에 있어서, ABM3은 Fab인, CD19 결합 분자.

[1873] 384. 실시형태 383에 있어서, ABM3은 Fab 이종이합체인, CD19 결합 분자.

[1874] 385. 실시형태 375 내지 384 중 어느 하나에 있어서, TAA는 B 세포 유래의 형질 세포인 암성 B 세포에서 발현되는 TAA인, CD19 결합 분자.

[1875] 386. 실시형태 375 내지 385 중 어느 하나에 있어서, TAA는 형질 세포가 아닌 암성 B 세포에서 발현되는 TAA인, CD19 결합 분자.

[1876] 387. 실시형태 375 내지 386 중 어느 하나에 있어서, TAA는 BCMA, CD20, CD22, CD123, CD33, CLL1, CD138, CS1, CD38, CD133, FLT3, CD52, TNFRSF13C, TNFRSF13B, CXCR4, PD-L1, LY9, CD200, FCGR2B, CD21, CD23, CD24, CD40L, CD72, CD79a, 및 CD79b로부터 선택되는, CD19 결합 분자.

[1877] 388. 실시형태 387에 있어서, TAA는 BCMA인, CD19 결합 분자.

[1878] 389. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CD20인, CD19 결합 분자.

[1879] 390. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CD22인, CD19 결합 분자.

[1880] 391. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CD123인, CD19 결합 분자.

[1881] 392. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CD33인, CD19 결합 분자.

[1882] 393. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CLL1인, CD19 결합 분자.

[1883] 394. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CD138인, CD19 결합 분자.

[1884] 395. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CS1인, CD19 결합 분자.

[1885] 396. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CD38인, CD19 결합 분자.

[1886] 397. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CD133인, CD19 결합 분자.

[1887] 398. 실시형태 387에 있어서, TAA는 FLT3인, CD19 결합 분자.

[1888] 399. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CD52인, CD19 결합 분자.

[1889] 400. 실시형태 387에 있어서, TAA는 TNFRSF13C인, CD19 결합 분자.

[1890] 401. 실시형태 387에 있어서, TAA는 TNFRSF13B인, CD19 결합 분자.

[1891] 402. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CXCR4인, CD19 결합 분자.

[1892] 403. 실시형태 387에 있어서, TAA는 PD-L1인, CD19 결합 분자.

[1893] 404. 실시형태 387에 있어서, TAA는 LY9인, CD19 결합 분자.

[1894] 405. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CD200인, CD19 결합 분자.

[1895] 406. 실시형태 387에 있어서, TAA는 FCGR2B인, CD19 결합 분자.

[1896] 407. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CD21인, CD19 결합 분자.

[1897] 408. 실시형태 387에 있어서, TAA는 CD23인, CD19 결합 분자.

[1898] 409. 실시형태 387에 있어서, ABM3은 표 16 또는 표 17에 제시된 결합 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1899] 410. 실시형태 409에 있어서, 표 17A에 제시된 BCMA-1 내지 BCMA-40 중 어느 하나의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 갖는 CD19 결합 분자.

[1900] 411. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-1의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1901] 412. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-2의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1902] 413. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-3의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1903] 414. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-4의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1904] 415. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-5의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1905] 416. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-6의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1906] 417. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-7의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1907] 418. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-8의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1908] 419. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-9의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1909] 420. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-10의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1910] 421. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-11의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결

합 분자.

[1911] 422. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-12의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1912] 423. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-13의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1913] 424. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-14의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1914] 425. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-15의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1915] 426. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-16의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1916] 427. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-17의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1917] 428. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-18의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1918] 429. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-19의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1919] 430. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-20의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1920] 431. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-21의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1921] 432. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-22의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1922] 433. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-23의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1923] 434. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-24의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1924] 435. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-25의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1925] 436. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-26의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1926] 437. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-27의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1927] 438. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-28의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1928] 439. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-29의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1929] 440. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-30의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1930] 441. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-31의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1931] 442. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-32의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결

합 분자.

[1932] 443. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-33의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1933] 444. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-34의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1934] 445. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-35의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1935] 446. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-36의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1936] 447. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-37의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1937] 448. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-38의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1938] 449. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-39의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1939] 450. 실시형태 410에 있어서, ABM3은 표 17A에 제시된 BCMA-40의 중쇄 및 경쇄 가변 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1940] 451. 실시형태 409에 있어서, 표 17B 및 표 17E에 제시된 BCMA-1 내지 BCMA-40 중 어느 하나의 (Kabat에 의해 정의된) 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열을 갖는 CD19 결합 분자.

[1941] 452. 실시형태 409에 있어서, 표 17C 및 17F에 제시된 BCMA-1 내지 BCMA-40 중 어느 하나의 (Chothia에 의해 정의된) 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열을 갖는 CD19 결합 분자.

[1942] 453. 실시형태 409에 있어서, 표 17D 및 17G에 제시된 BCMA-1 내지 BCMA-40 중 어느 하나의 (Kabat 및 Chothia 서열의 조합에 의해 정의된) 중쇄 및/또는 경쇄 CDR 서열을 갖는 CD19 결합 분자.

[1943] 454. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-1의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1944] 455. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-2의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1945] 456. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-3의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1946] 457. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-4의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1947] 458. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-5의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1948] 459. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-6의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1949] 460. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-7의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1950] 461. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-8의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1951] 462. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-9의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1952] 463. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-10의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1953] 464. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-11의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1954] 465. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-12의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1955] 466. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-13의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1956] 467. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-14의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1957] 468. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-15의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1958] 469. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-16의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1959] 470. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-17의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1960] 471. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-18의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1961] 472. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-19의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1962] 473. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-20의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1963] 474. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-21의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1964] 475. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-22의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1965] 476. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-23의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1966] 477. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-24의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1967] 478. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-25의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1968] 479. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-26의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1969] 480. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-27의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1970] 481. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-28의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1971] 482. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-29의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1972] 483. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-30의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1973] 484. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-31의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1974] 485. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-32의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1975] 486. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-33의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1976] 487. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-34의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1977] 488. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-35의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1978] 489. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-36의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1979] 490. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-37의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1980] 491. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-38의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1981] 492. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-39의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1982] 493. 실시형태 451 내지 453 중 어느 하나에 있어서, ABM3은 BCMA-40의 CDR 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1983] 494. 실시형태 1 내지 493 중 어느 하나에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 G237A("LALAGA") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

[1984] 495. 실시형태 1 내지 493 중 어느 하나에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A, S267K 및 P329A("LALASKPA") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

[1985] 496. 실시형태 1 내지 493 중 어느 하나에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 D265A, P329A 및 S267K("DAPASK") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

[1986] 497. 실시형태 1 내지 493 중 어느 하나에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 G237A, D265A 및 P329A ("GADAPA") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

[1987] 498. 실시형태 1 내지 493 중 어느 하나에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및 상기 제2 변이체 Fc 영역은 G237A, D265A, P329A 및 S267K("GADAPASK") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

[1988] 499. 실시형태 1 내지 493 중 어느 하나에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및 P329G("LALAPG") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

[1989] 500. 실시형태 1 내지 493 중 어느 하나에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 L234A, L235A 및

P329A("LALAPA") 치환을 포함하되, 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라서 넘버링되는, CD19 결합 분자.

[1990] 501. 실시형태 1 내지 500 중 어느 하나에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1, FCV-2, FCV-3, FCV-4, FCV-5, FCV-6 또는 FCV-7과 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1991] 502. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1992] 503. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 적어도 96% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1993] 504. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 적어도 97% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1994] 505. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 적어도 98% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1995] 506. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 적어도 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1996] 507. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1997] 508. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 적어도 96% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1998] 509. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 적어도 97% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[1999] 510. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 적어도 98% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2000] 511. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 적어도 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2001] 512. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2002] 513. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 적어도 96% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2003] 514. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 적어도 97% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2004] 515. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 적어도 98% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2005] 516. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 적어도 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2006] 517. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2007] 518. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 적어도 96% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2008] 519. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 적어도 97% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2009] 520. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 적어도 98% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2010] 521. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 적어도 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2011] 522. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2012] 523. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 적어도 96% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2013] 524. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 적어도 97% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2014] 525. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 적어도 98% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2015] 526. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 적어도 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2016] 527. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2017] 528. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 적어도 96% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2018] 529. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 적어도 97% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2019] 530. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 적어도 98% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2020] 531. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 적어도 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2021] 532. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2022] 533. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 적어도 96% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2023] 534. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 적어도 97% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2024] 535. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 적어도 98% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2025] 536. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 적어도 99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2026] 537. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-1과 적어도 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2027] 538. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-2와 적어도 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2028] 539. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-3과 적어도 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2029] 540. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-4와 적어도 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2030] 541. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-5와 적어도 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2031] 542. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-6과 적어도 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2032] 543. 실시형태 501에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 FCV-7과 적어도 100% 동일성을 갖는 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2033] 544. 실시형태 1 내지 543 중 어느 하나에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 Fc 이종이합체를 함께 형성하는, CD19 결합 분자.

[2034] 545. 실시형태 544에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 S364K/E357Q : L368D/K370S를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2035] 546. 실시형태 544에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 L368D/K370S : S364K를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2036] 547. 실시형태 544에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 L368E/K370S : S364K를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2037] 548. 실시형태 544에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 T411T/E360E/Q362E : D401K를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2038] 549. 실시형태 544에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 L368D 370S : S364 /E357L를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2039] 550. 실시형태 544에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 370S : S364K/E357Q를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2040] 551. 실시형태 544에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 (표 4에 재현된) WO 2014/110601의 도 4에 기재된 입체 변이체 중 어느 하나의 아미노산 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2041] 552. 실시형태 544에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 (표 4에 재현된) WO 2014/110601의 도 5에 기재된 입체 변이체 중 어느 하나의 아미노산 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2042] 553. 실시형태 544에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 (표 4에 재현된) WO 2014/110601의 도 6에 기재된 입체 변이체 중 어느 하나의 아미노산 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2043] 554. 실시형태 1 내지 553 중 어느 하나에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역 및/또는 제2 변이체 Fc 영역은 표 3에 제시된 절제 변이체 변형으로부터 선택된 절제 변이체 변형을 더 포함하는, CD19 결합 분자.

[2044] 555. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 G236R을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2045] 556. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 S239G를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2046] 557. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 S239K를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2047] 558. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 S239Q를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2048] 559. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 S239R을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2049] 560. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 V266D를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2050] 561. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 H268K를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2051] 562. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 E269R을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2052] 563. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 299R을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2053] 564. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 299K를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2054] 565. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 K322A를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2055] 566. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 A327G를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2056] 567. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 A327L을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2057] 568. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 A327N을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2058] 569. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 A327Q를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2059] 570. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 L328E를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2060] 571. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 L328R을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2061] 572. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 A330L을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2062] 573. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 A330S/P331S를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2063] 574. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 I332K를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2064] 575. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 I332R을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2065] 576. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 V266D/A327Q를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2066] 577. 실시형태 554에 있어서, 절제 변이체 변형은 G236R/L328R을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2067] 578. 실시형태 554 내지 577 중 어느 하나에 있어서, 변이체 Fc 영역 둘 다는 절제 변이체 변형을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2068] 579. 실시형태 1 내지 578 중 어느 하나에 있어서, Fc 영역 중 적어도 하나는 pI 변이체 치환을 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2069] 580. 실시형태 579에 있어서, pI 변이체 치환은 표 4로부터 선택된, CD19 결합 분자.

[2070] 581. 실시형태 580에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_ISO(-)에 존재하는 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2071] 582. 실시형태 580에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(-)_등전자성_A에 존재하는 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2072] 583. 실시형태 580에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(-)_등전자성_B에 존재하는 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2073] 584. 실시형태 580에 있어서, pI 변이체 치환은 PI_ISO(+RR)에 존재하는 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2074] 585. 실시형태 580에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_ISO(+)에 존재하는 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2075] 586. 실시형태 580에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(+)_등전자성_A에 존재하는 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2076] 587. 실시형태 580에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(+)_등전자성_B에 존재하는 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2077] 588. 실시형태 580에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(+)_등전자성_E269Q/E272Q에 존재하는 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2078] 589. 실시형태 580에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(+)_등전자성_E269Q/E283Q에 존재하는 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2079] 590. 실시형태 580에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(+)_등전자성_E2720/E283Q에 존재하는 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2080] 591. 실시형태 580에 있어서, pI 변이체 치환은 pI_(+)_등전자성_E269Q에 존재하는 치환을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2081] 592. 실시형태 1 내지 591 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 434A, 434S, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 4361 또는 V/434S, 436V/428L, 252Y, 252Y/254T/256E, 259I/308F/428L, 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 236R, 328R, 236R/328R, 236N/267E, 243L, 298A 및 299T로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환(들)을 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2082] 593. 실시형태 1 내지 591 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 434A, 434S 또는

434V를 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2083] 594. 실시형태 593에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 428L을 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2084] 595. 실시형태 593 내지 594에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 308F를 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2085] 596. 실시형태 593 내지 595 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 259I를 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2086] 597. 실시형태 593 내지 596 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 436I를 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2087] 598. 실시형태 593 내지 597 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 252Y를 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2088] 599. 실시형태 593 내지 598 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 254T를 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2089] 600. 실시형태 593 내지 599 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 256E를 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2090] 601. 실시형태 593 내지 600 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 239D 또는 239E를 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2091] 602. 실시형태 593 내지 601 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 332E 또는 332D를 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2092] 603. 실시형태 593 내지 602 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 267D 또는 267E를 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2093] 604. 실시형태 593 내지 603 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 330L을 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2094] 605. 실시형태 593 내지 604 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 236R 또는 236N을 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2095] 606. 실시형태 593 내지 605 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 328R을 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2096] 607. 실시형태 593 내지 606 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 243L을 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2097] 608. 실시형태 593 내지 607 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 298A를 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2098] 609. 실시형태 593 내지 608 중 어느 하나에 있어서, 제1 및/또는 제2 Fc 영역은 아미노산 치환 299T를 추가로 포함하는, CD19 결합 분자.

[2099] 610. 실시형태 1 내지 609 중 어느 하나에 있어서, 제1 변이체 Fc 영역은 pI 변이체 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D(pI_(-)_등전자성_A)를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2100] 611. 실시형태 1 내지 610 중 어느 하나에 있어서, 제2 변이체 Fc 영역은 pI 변이체 치환 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D(pI_(-)_등전자성_A)를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2101] 612. 실시형태 544에 있어서, Fc 이종이합체는 표 4에 제시된 Fc 변형의 임의의 것을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2102] 613. 실시형태 544에 있어서, Fc 이종이합체는 노브-인-홀("KIH") 변형을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2103] 614. 실시형태 613에 있어서, 제1 및 제2 변이체 Fc 영역은 아미노산 치환 T366W : T366S/L368A/Y407V늘 포함하는, CD19 결합 분자.

[2104] 615. 1 내지 614 중 어느 하나에 있어서, Fc 도메인은 선택적으로 Biacore T200 장비를 사용하여 표면 플라스몬 공명에 의해서 측정된 야생형 인간 IgG1 Fc 도메인을 포함하는 C19 결합 분자에 비해서 Fc 감마 수용체에 대해서 감소된 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도를 갖고, Fc 감마 수용체는 Fc 감마 RIA 및 Fc 감마 RIIIa V158 변이체로 이루어진 군으로부터 선택되는, CD19 결합 분자.

[2105] 616. 실시형태 1 내지 615 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 야생형 인간 IgG1 Fc 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자에 비해서 감소된 또는 검출 가능하지 않은 효과기 기능을 갖는, CD19 결합 분자.

[2106] 617. 제1항 내지 제616항 중 어느 한 항에 있어서, 결합 분자는 검출 가능한 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC), 항체-의존성 세포 식세포작용(ADCP) 또는 보체 의존성 세포독성(CDC)을 촉발하지 않으면서 하나 이상의 항원에 결합할 수 있는, CD19 결합 분자.

[2107] 618. 실시형태 1 내지 617 중 어느 하나에 있어서, Fc 도메인은 변형된 디설파이드 결합 구조를 갖는, CD19 결합 분자.

[2108] 619. 실시형태 1 내지 618 중 어느 하나에 있어서, Fc 도메인은 변경된 글리코실화 패턴을 갖는, CD19 결합 분자.

[2109] 620. 실시형태 1 내지 619 중 어느 하나에 있어서, Fc 도메인은 힌지 영역을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2110] 621. 실시형태 620에 있어서, 힌지 영역은 섹션 7.4.2에 기재된 힌지 영역 중 어느 하나를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2111] 622. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H1로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2112] 623. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H2로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2113] 624. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H3으로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2114] 625. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H4로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2115] 626. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H5로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2116] 627. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H6으로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2117] 628. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H7로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2118] 629. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H8로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2119] 630. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H9로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2120] 631. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H10으로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2121] 632. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H11로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2122] 633. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H12로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2123] 634. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H13으로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2124] 635. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H14로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2125] 636. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H15로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2126] 637. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H16으로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2127] 638. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H17로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2128] 639. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H18로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2129] 640. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H19로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2130] 641. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H20으로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2131] 642. 실시형태 621에 있어서, 힌지 영역은 H21로 지정된 힌지 영역의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2132] 643. 실시형태 16 내지 642 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 scFv 도메인을 포함하는 CD19 결합 분자.

[2133] 644. 실시형태 643에 있어서, 적어도 하나의 scFv는 VH 및 VL 도메인을 연결하는 링커를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2134] 645. 실시형태 644에 있어서, 링커는 길이가 5개 내지 25개의 아미노산인, CD19 결합 분자.

[2135] 646. 실시형태 645에 있어서, 링커는 길이가 12개 내지 20개의 아미노산인, CD19 결합 분자.

[2136] 647. 실시형태 644 내지 646 중 어느 하나에 있어서, 링커는 하전된 링커 및/또는 가요성 링커인, CD19 결합 분자.

[2137] 648. 실시형태 644 내지 647 중 어느 하나에 있어서, 링커는 링커 L1 내지 L54 중 어느 하나로부터 선택되는, CD19 결합 분자.

[2138] 649. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L1로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2139] 650. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L2로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2140] 651. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L3으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2141] 652. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L4로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2142] 653. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L5로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2143] 654. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L6으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2144] 655. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L7로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2145] 656. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L8로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2146] 657. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L9로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2147] 658. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L10으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2148] 659. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L11로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2149] 660. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L12로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2150] 661. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L13으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2151] 662. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L14로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2152] 663. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L15로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2153] 664. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L16으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2154] 665. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L17로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2155] 666. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L18으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2156] 667. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L19로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2157] 668. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L20으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2158] 669. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L21로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2159] 670. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L22로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2160] 671. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L23으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2161] 672. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L24로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2162] 673. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L25로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2163] 674. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L26으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2164] 675. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L27로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2165] 676. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L28로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2166] 677. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L29로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2167] 678. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L30으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2168] 679. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L31로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2169] 680. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L32로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2170] 681. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L33으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2171] 682. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L34로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2172] 683. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L35로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2173] 684. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L36으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2174] 685. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L37로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2175] 686. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L38로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2176] 687. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L39로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2177] 688. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L40으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2178] 689. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L41로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2179] 690. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L42로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2180] 691. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L43으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2181] 692. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L44로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2182] 693. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L45로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2183] 694. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L46으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2184] 695. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L47로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2185] 696. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L48로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2186] 697. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L49로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2187] 698. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L50으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2188] 699. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L51로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2189] 700. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L52로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2190] 701. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L53으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2191] 702. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L54로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2192] 703. 실시형태 16 내지 702 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2193] 704. 실시형태 703에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 표 2에 제시된 Fab 이종이합체화 변형 중 어느 것을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2194] 705. 실시형태 704에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F1로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2195] 706. 실시형태 704에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F2로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2196] 707. 실시형태 704에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F3으로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2197] 708. 실시형태 704에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F4로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2198] 709. 실시형태 704에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F5로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2199] 710. 실시형태 704에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F6으로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2200] 711. 실시형태 704에 있어서, 적어도 하나의 Fab 도메인은 F7로서 지정된 Fab 이종이합체화 변형을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2201] 712. 실시형태 16 내지 711 중 어느 하나에 있어서, 링커를 통해 서로 연결된 적어도 2개의 ABM, ABM과 ABM 쇄 또는 2개의 ABM 쇄를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2202] 713. 실시형태 712에 있어서, 링커는 길이가 5개 내지 25개의 아미노산인, CD19 결합 분자.

[2203] 714. 실시형태 713에 있어서, 링커는 길이가 12개 내지 20개의 아미노산인, CD19 결합 분자.

[2204] 715. 실시형태 712 내지 714 중 어느 하나에 있어서, 링커는 하전된 링커 및/또는 가요성 링커인, CD19 결합 분자.

[2205] 716. 실시형태 712 내지 715 중 어느 하나에 있어서, 링커는 링커 L1 내지 L54 중 어느 하나로부터 선택되는, CD19 결합 분자.

[2206] 717. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L1로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2207] 718. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L2로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2208] 719. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L3으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2209] 720. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L4으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2210] 721. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L5으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2211] 722. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L6으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2212] 723. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L7로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2213] 724. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L8로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2214] 725. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L9으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2215] 726. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L10으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2216] 727. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L11로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2217] 728. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L12으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2218] 729. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L13으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2219] 730. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L14로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2220] 731. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L15로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2221] 732. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L16으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2222] 733. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L17로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2223] 734. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L18로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2224] 735. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L19로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2225] 736. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L20으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2226] 737. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L21로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2227] 738. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L22로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2228] 739. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L23으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2229] 740. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L24로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2230] 741. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L25로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2231] 742. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L26으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2232] 743. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L27으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2233] 744. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L28로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2234] 745. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L29로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2235] 746. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L30으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2236] 747. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L31로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2237] 748. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L32로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2238] 749. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L33으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2239] 750. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L34로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2240] 751. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L35로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2241] 752. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L36으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2242] 753. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L37로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2243] 754. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L38로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2244] 755. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L39로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2245] 756. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L40으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2246] 757. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L41로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2247] 758. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L42로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2248] 759. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L43으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2249] 760. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L44로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2250] 761. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L45로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2251] 762. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L46으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2252] 763. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L47로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2253] 764. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L48로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2254] 765. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L49로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2255] 766. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L50으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2256] 767. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L51로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2257] 768. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L52로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2258] 769. 실시형태 648에 있어서, 링커 영역은 L53으로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2259] 770. 실시형태 716에 있어서, 링커 영역은 L54로 지정된 링커의 아미노산 서열을 포함하는, CD19 결합 분자.

[2260] 771. (a) 아미노산 서열이 서열번호 1120의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[2261] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1122의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[2262] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

[2263] 를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2264] 772. (a) 아미노산 서열이 서열번호 1127의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[2265] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1129의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[2266] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

[2267] 를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2268] 773. (a) 아미노산 서열이 서열번호 1124의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[2269] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1126의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[2270] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

[2271] 를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2272] 774. (a) 아미노산 서열이 서열번호 1134의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[2273] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1135의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[2274] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

[2275] 를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2276] 775. (a) 아미노산 서열이 서열번호 1136의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[2277] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1137의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[2278] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

[2279] 를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2280] 776. (a) 아미노산 서열이 서열번호 1138의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[2281] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1139의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[2282] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

[2283] 를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2284] 777. (a) 아미노산 서열이 서열번호 1140의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[2285] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1141의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[2286] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

[2287] 를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2288] 778. (a) 아미노산 서열이 서열번호 1142의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[2289] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1143의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[2290] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1110의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

[2291] 를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2292] 779. (a) 아미노산 서열이 서열번호 1077의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[2293] (b) 아미노산 서열이 서열번호 759의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[2294] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1078 또는 서열번호 1086의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

[2295] 를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2296] 780. (a) 아미노산 서열이 서열번호 1079의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[2297] (b) 아미노산 서열이 서열번호 759의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[2298] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1078 또는 서열번호 1086의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

[2299] 를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2300] 781. (a) 아미노산 서열이 서열번호 1077의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[2301] (b) 아미노산 서열이 서열번호 759의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[2302] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1086의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

[2303] 를 포함하는, CD19 결합 분자.

[2304] 782. 표 19-A1, 19A-2, 19-B, 또는 19C, 바람직하게는 표 19C에 제시된 작제물의 서열을 포함하는 CD19 결합 분자.

[2305] 783. (a) 아미노산 서열이 서열번호 1131의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드;

[2306] (b) 아미노산 서열이 서열번호 1132의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드; 및

[2307] (c) 아미노산 서열이 서열번호 1133의 아미노산 서열을 포함하는 제3 폴리펩티드

[2308] 를 포함하는 CD19 결합 분자.

[2309] 784. 접합체로서, (a) 실시형태 1 내지 783 중 어느 하나의 CD19 결합 분자 및 (b) 제제를 포함하는 접합체.

[2310] 785. 실시형태 784에 있어서, 제제는 치료제, 진단제, 마스킹 모이어티, 절단 가능한 모이어티, 안정화제, 또는 이의 임의의 조합인, 접합체.

[2311] 786. 실시형태 784에 있어서, 제제는 섹션 7.12에 기재된 제제 중 임의의 것인, 접합체.

[2312] 787. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 방사성핵종에 접합된, 접합체.

[2313] 788. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 알킬화제에 접합된, 접합체.

[2314] 789. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 선택적으로 국소이성질화효소 I 억제제 또는 국소이성질화효소 II 억제제인 국소이성질화효소 억제제에 접합된, 접합체.

[2315] 790. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 DNA 손상제에 접합된, 접합체.

[2316] 791. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 DNA 삽입제, 선택적으로 홈 결합제, 예컨대 소홈 결합제에 접합된, 접합체.

[2317] 792. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 RNA/DNA 대사길항물질에 접합된, 접합체.

[2318] 793. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 키나제 억제제에 접합된, 접합체.

[2319] 794. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 단백질 합성 억제제에 접합된, 접합체.

[2320] 795. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제에 접합된, 접합체.

[2321] 796. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 선택적으로 미토콘드리아에서 포스포릴 이전 반응의 억제제인 미토콘드리아 억제제에 접합된, 접합체.

[2322] 797. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 항유사분열제에 접합된, 접합체.

[2323] 798. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 메이탄시노이드에 접합된, 접합체.

[2324] 799. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 키네신 억제제에 접합된, 접합체.

[2325] 800. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 키네신 유사 단백질 KIF11 억제제에 접합된, 접합체.

[2326] 801. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 V-ATP아제(공포성-H형+ -ATP아제) 억제제에 접합된, 접합체.

[2327] 802. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 세포자멸사 촉진제에 접합된, 접합체.

[2328] 803. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 Bcl2(B 세포 림프종 2) 억제제에 접합된, 접합체.

[2329] 804. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 MCL1(골수성 세포 백혈병 1) 억제제에 접합된, 접합체.

[2330] 805. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 HSP90(열 충격 단백질 90) 억제제에 접합된, 접합체.

[2331] 806. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 IAP(세포자멸사의 억제제) 억제제에 접합된, 접합체.

[2332] 807. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 mTOR(라파마이신의 메커니즘 표적) 억제제에 접합된, 접합체.

[2333] 808. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 미세소관 안정제에 접합된, 접합체.

[2334] 809. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 미세소관 탈안정제에 접합된, 접합체.

[2335] 810. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 아우리스타틴에 접합된, 접합체.

[2336] 811. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 돌라스타틴에 접합된, 접합체.

[2337] 812. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 MetAP(메티오닌 아미노펩티다제)에 접합된, 접합체.

[2338] 813. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 CRM1(염색체 유지 1) 억제제에 접합된, 접합체.

[2339] 814. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 DPPIV(디펩티딜 펩티다제 IV) 억제제에 접합된, 접합체.

[2340] 815. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 프로테아좀 억제제에 접합된, 접합체.

[2341] 816. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 단백질 합성 억제제에 접합된, 접합체.

[2342] 817. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 CDK2(사이클린 의존적 키나제 2) 억제제에 접합된, 접합체.

[2343] 818. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 CDK9(사이클린 의존적 키나제 9) 억제제에 접합된, 접합체.

[2344] 819. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 RNA 중합효소 억제제에 접합된, 접합체.

[2345] 820. 실시형태 784 내지 786 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 DHFR(이수소엽산 환원효소) 억제제에 접

합된, 접합체.

[2346] 821. 실시형태 784 내지 820 중 어느 하나에 있어서, 제제는 선택적으로 절단 가능한 링커 또는 절단 불가능한 링커인 링커로 CD19 결합 분자에 부착되는, 접합체.

[2347] 822. 실시형태 784 내지 821 중 어느 하나에 있어서, 항-CD19 결합 분자를 포함하는, 접합체.

[2348] 823. (a) 실시형태 1 내지 783 중 어느 하나의 CD19 결합 분자 또는 실시형태 784 내지 822 중 어느 하나의 접합체 및 (b) 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

[2349] 824. CD19 연관 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 1 내지 783 중 어느 하나의 CD19 결합 분자, 실시형태 784 내지 822 중 어느 하나의 접합체, 또는 실시형태 823의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[2350] 825. 실시형태 824에 있어서, CD19 연관 질환 또는 장애는 암인, 방법.

[2351] 826. 실시형태 824에 있어서, 질환 또는 장애는 형질 세포 신생물인, 방법.

[2352] 827. 실시형태 824에 있어서, 질환 또는 장애는 세포 표면 CD19를 발현하는 B 세포 악성종양인, 방법.

[2353] 828. 실시형태 824에 있어서, 질환 또는 장애는 비호지킨 림프종인, 방법.

[2354] 829. 실시형태 824에 있어서, 질환 또는 장애는 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL)인, 방법.

[2355] 830. 실시형태 829에 있어서, DLBCL은 재발성 또는 난치성 DLBCL인, 방법.

[2356] 831. 실시형태 824에 있어서, 질환 또는 장애는 버킷 림프종인, 방법.

[2357] 832. 실시형태 824에 있어서, CD19 연관 질환 또는 장애는 B 세포 악성종양인, 방법.

[2358] 833. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 혈액암인, 방법.

[2359] 834. 실시형태 832에 있어서, 질환 또는 장애는 악성 림프증식성 병태인, 방법.

[2360] 835. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 형질 세포 이혼화증인, 방법.

[2361] 836. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 급성 백혈병인, 방법.

[2362] 837. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 B 세포 급성 림프성 백혈병(B-ALL)인, 방법.

[2363] 838. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 난치성 B 세포 급성 림프성 백혈병(B-ALL)인, 방법.

[2364] 839. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 비호지킨 림프종(NHL)인, 방법.

[2365] 840. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 난치성 비호지킨 림프종(NHL)인, 방법.

[2366] 841. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL)인, 방법.

[2367] 842. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 난치성 만성 림프구성 백혈병(CLL)/소형 림프구성 림프종(SLL)인, 방법.

[2368] 843. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 소포성 림프종(FL)이고, 선택적으로 FL은 소세포 FL 또는 대세포 FL인, 방법.

[2369] 844. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 난치성 소포성 림프종(FL)이고, 선택적으로 FL은 소세포 FL 또는 대세포 FL인, 방법.

[2370] 845. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 외투 세포 림프종(MCL)인, 방법.

[2371] 846. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 난치성 외투 세포 림프종(MCL)인, 방법.

[2372] 847. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL)인, 방법.

[2373] 848. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 재발성 및/또는 난치성 미만성 대형 B-세포 림프종(DLBCL)인, 방법.

[2374] 849. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 버킷 림프종인, 방법.

[2375] 850. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 림프형질세포성 림프종(발덴스트롬마크로글로불린혈증)인, 방법.

[2376] 851. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 MALT 림프종(점막 연관 림프구 조직 림프종)인, 방법.

[2377] 852. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 변연부 림프종(MZL)인, 방법.

[2378] 853. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 림프절외 변연부 림프종(EMZL)인, 방법.

[2379] 854. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 림프절 변연부 B-세포 림프종(NZML)인, 방법.

[2380] 855. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 비장 변연부 B 세포 림프종인, 방법.

[2381] 856. 실시형태 839 내지 855 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 적어도 1회의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, 방법.

[2382] 857. 실시형태 856에 있어서, 대상체는 최대 5회의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, 방법.

[2383] 858. 실시형태 856 내지 857 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 1회의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, 방법.

[2384] 859. 실시형태 856 내지 857 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 2개의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, 방법.

[2385] 860. 실시형태 856 내지 857 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 3개의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, 방법.

[2386] 861. 실시형태 856 내지 857 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 4개의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, 방법.

[2387] 862. 실시형태 856 내지 857 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 5개의 선행 차수의 표준 요법에 실패한 적이 있는, 방법.

[2388] 863. 실시형태 856 내지 862 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1회의 선행 차수의 표준 요법은 항-CD20을 포함하는, 방법.

[2389] 864. 실시형태 863에 있어서, 항-CD20 요법은 리툭시맙인, 방법.

[2390] 865. 실시형태 856 내지 864 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 하나 이상의 다른 승인된 요법에 내약성이 없거나 부적격인, 방법.

[2391] 866. 실시형태 865에 있어서, 1종 이상의 다른 승인된 요법은 자가 줄기 세포 이식(ASCT)을 포함하는, 방법.

[2392] 867. 실시형태 856 내지 866 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 CAR 조성물에 비반응자인, 방법.

[2393] 868. 실시형태 867항에 있어서, CAR 조성물은 항-CD19 CAR 조성물인, 방법.

[2394] 869. 실시형태 867 또는 실시형태 868에 있어서, CAR 조성물은 CTL019, 티사젠렉류셀, 악시카브타젠 실로류셀, 브렉수캅타젠 오토류셀 또는 리소캅타젠 마라류셀을 포함하는, 방법.

[2395] 870. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 호지킨 림프종인, 방법.

[2396] 871. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 다발성 골수종인, 방법.

[2397] 872. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 모발 세포 백혈병인, 방법.

[2398] 873. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 원발성 삼출성 림프종인, 방법.

[2399] 874. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 B 세포 전림프구성 백혈병인, 방법.

[2400] 875. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 형질모세포 림프종인, 방법.

[2401] 876. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 소포성 중심 림프종인, 방법.

[2402] 877. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 전구체 B 림프아구성 백혈병인, 방법.

[2403] 878. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 고등급 B-세포 림프종인, 방법.

[2404] 879. 실시형태 832에 있어서, B 세포 악성종양은 원발성 가슴세로칸 대형 B-세포 림프종인, 방법.

[2405] 880. 실시형태 824에 있어서, CD19 연관 질환 또는 장애는 자가면역 또는 염증성 장애인, 방법.

[2406] 881. 실시형태 824 또는 실시형태 880 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 추가적인 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[2407] 882. 실시형태 881에 있어서, 적어도 하나의 추가 제제는 면역조절 이미드 약물(IMiD)을 포함하는, 방법.

[2408] 883. 실시형태 882에 있어서, 면역조절 이미드 약물(IMiD)은 레날리도마이드, 탈리도마이드, 포말리도마이드 또는 이베르도마이드인, 방법.

[2409] 884. 실시형태 883에 있어서, 면역조절 이미드 약물(IMiD)은 레날리도마이드인, 방법.

[2410] 885. 실시형태 1 내지 783 중 어느 하나의 CD19 결합 분자를 암호화하는 핵산 또는 복수의 핵산.

[2411] 886. 실시형태 885에 있어서, DNA(또는 복수의 DNA)인, 핵산 또는 복수의 핵산.

[2412] 887. 실시형태 886에 있어서, 하나 이상의 벡터, 선택적으로 발현 벡터의 형태인, 핵산 또는 복수의 핵산.

[2413] 888. 실시형태 885에 있어서, mRNA(또는 복수의 mRNA)인, 핵산 또는 복수의 핵산.

[2414] 889. 실시형태 1 내지 783 중 어느 하나의 CD19 결합 분자를 발현하도록 조작된 세포.

[2415] 890. 하나 이상의 프로모터의 제어 하에서 실시형태 1 내지 783 중 어느 하나의 CD19 결합 분자를 암호화하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 하나 이상의 발현 벡터로 형질감염된 세포.

[2416] 891. 실시형태 889 또는 실시형태 890에 있어서, CD19 결합 분자의 발현은 유도성 프로모터의 제어 하에 이루어지는, 세포.

[2417] 892. 실시형태 889 내지 891 중 어느 하나에 있어서, CD19 결합 분자는 분비 가능한 형태로 생성되는, 세포.

[2418] 893. CD19 결합 분자를 생산하는 방법으로서,

[2419] (a) CD19 결합 분자가 발현되는 조건 하에서 실시형태 889 내지 892 중 어느 하나의 세포를 배양하는 단계; 및

[2420] (b) 세포 배양물로부터 CD19 결합 분자를 회수하는 단계

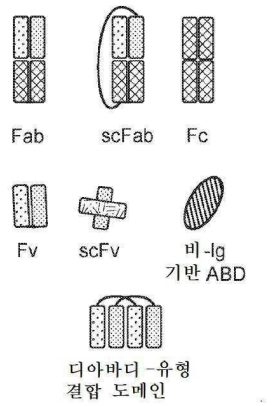
[2421] 를 포함하는, 방법.

[2422] **10. 참조에 의한 포함**

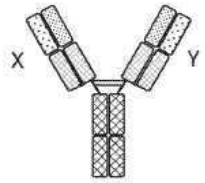
[2423] 본 출원에서 인용되는 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 다른 문헌은 각각의 개별 간행물, 특허, 특허 출원 또는 다른 문헌이 모든 목적에 대해 참고로 포함되는 것으로 개별적으로 나타낸 것과 동일한 정도로 모든 목적에 대해 이의 전체가 본 명세서에 참조에 의해 포함된다. 본 명세서에 포함된 참고문헌 중 하나 이상의 교시내용과 본 발명 사이에 임의의 불일치가 있는 경우에, 본 명세서의 교시내용이 의도된다.

## 도면

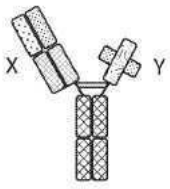
### 도면1a



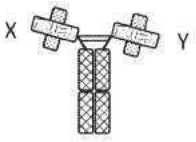

### 도면1b



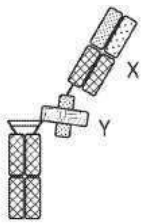

### 도면1c



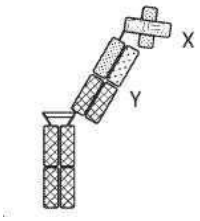

### 도면1d



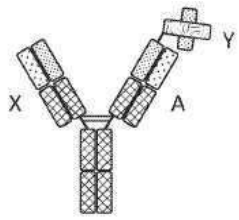

### 도면1e



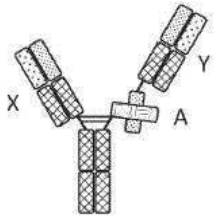
도면1f



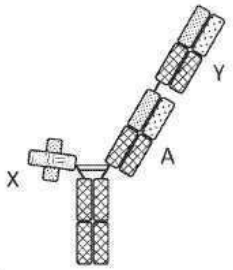

도면1g



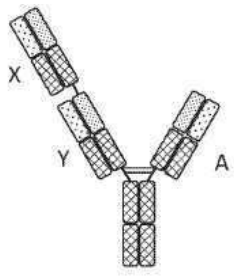

도면1h



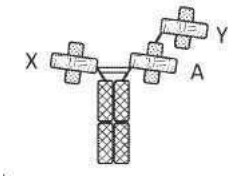

도면1i



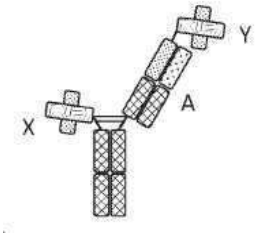

도면1j



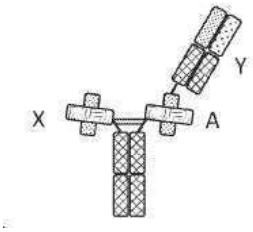
도면1k



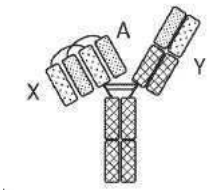

도면1l



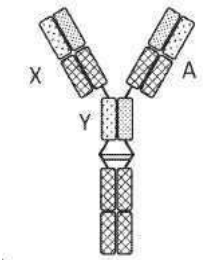

도면1m



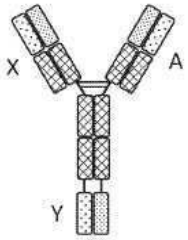

도면1n



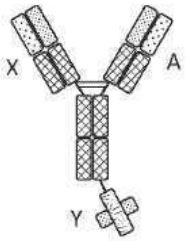

도면1o



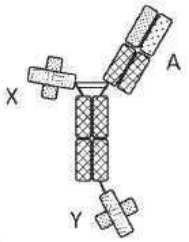
도면1p



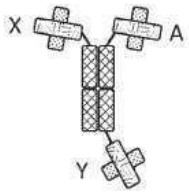

도면1q



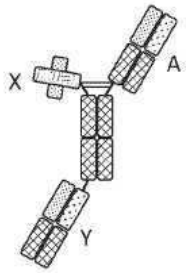

도면1r



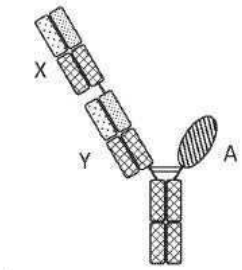

도면1s



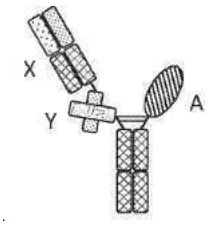

도면1t



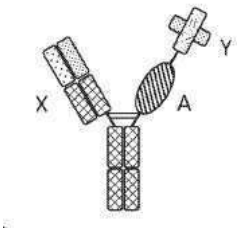
도면1u



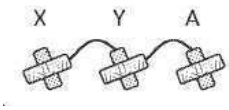

도면1v



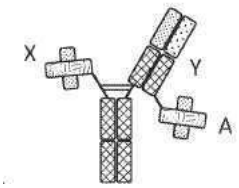

도면1w



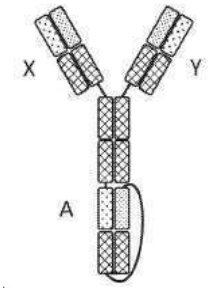

도면1x



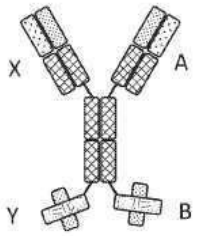

도면1y



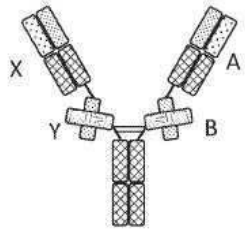
도면1z



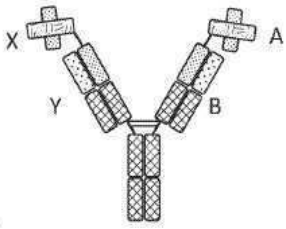

도면1aa



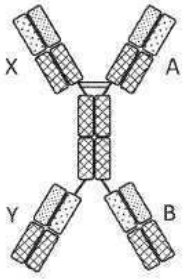

도면1ab



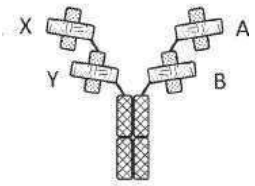

도면1ac



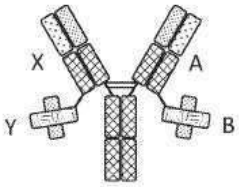

도면1ad



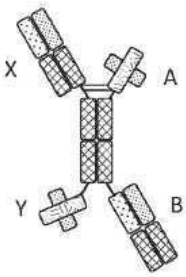
도면1ae



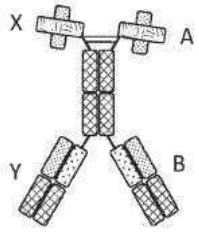

도면1af



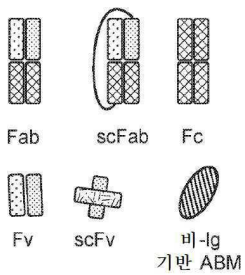

도면1ag



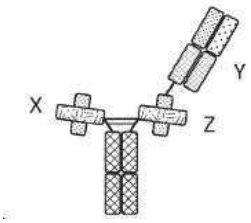

도면1ah



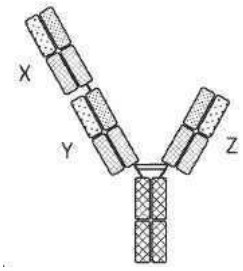

도면2a



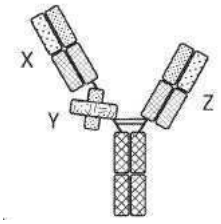
도면2b



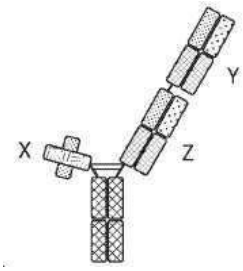

도면2c



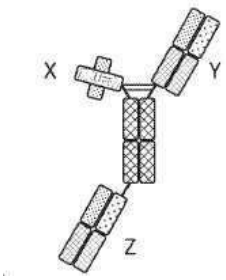

도면2d



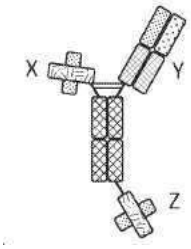

도면2e



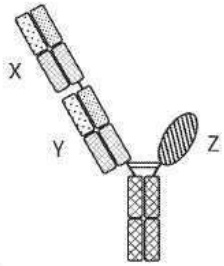

도면2f



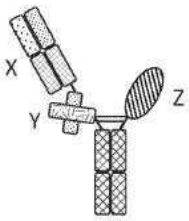
도면2g



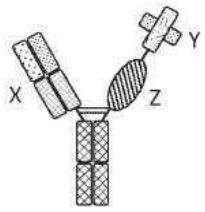

도면2h



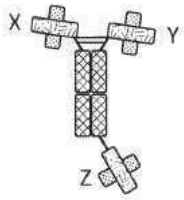

도면2i



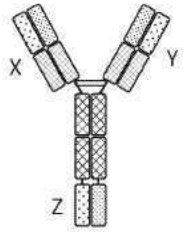

도면2j




도면2k



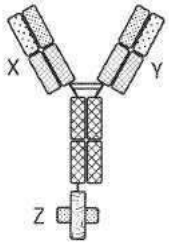
도면21



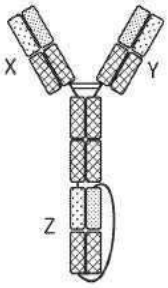

도면2m



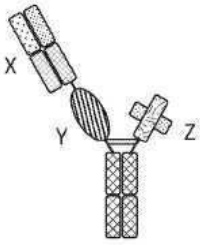

도면2n



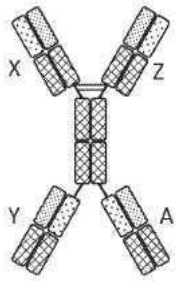

도면2o



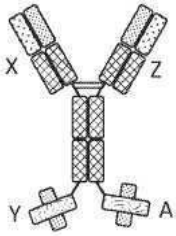

도면2p



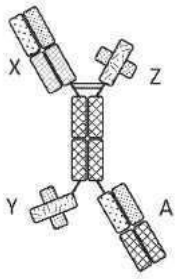
도면2q



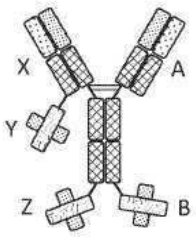

도면2r



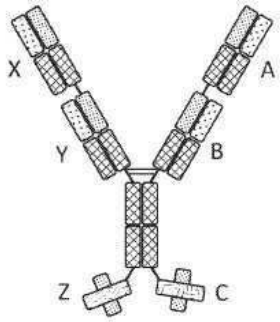

도면2s



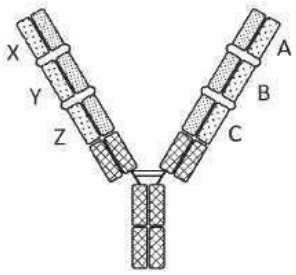

도면2t



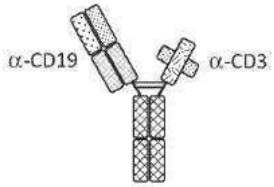
도면2u



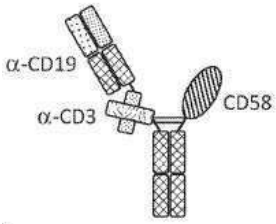

도면2v



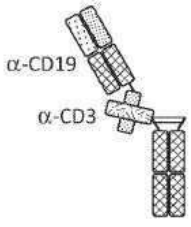

도면3a



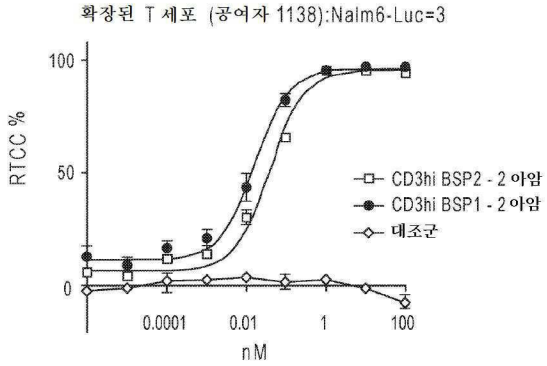

도면3b



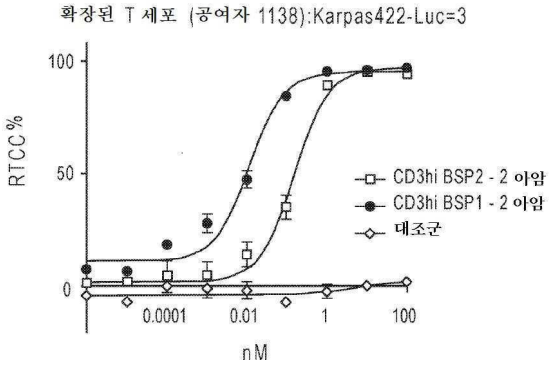

도면3c



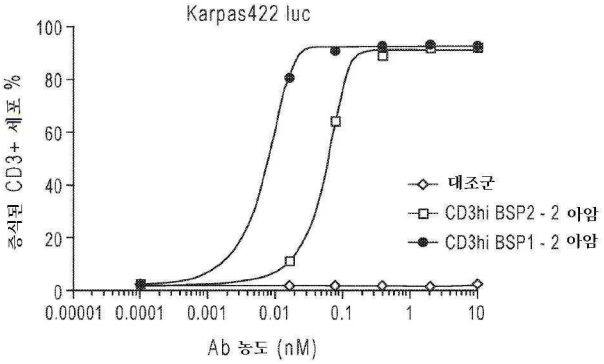
도면4a



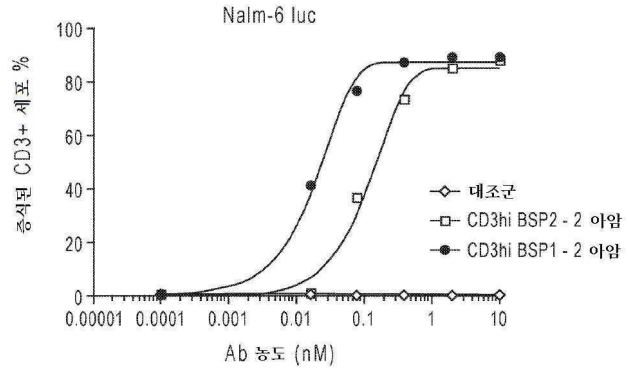

도면4b



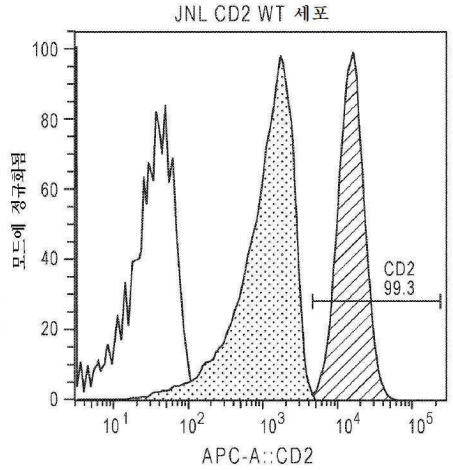

도면5a



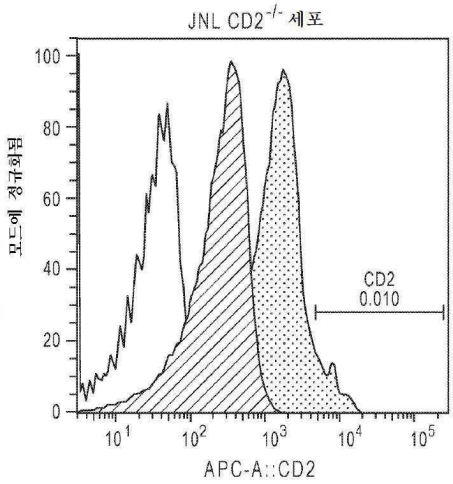

도면5b



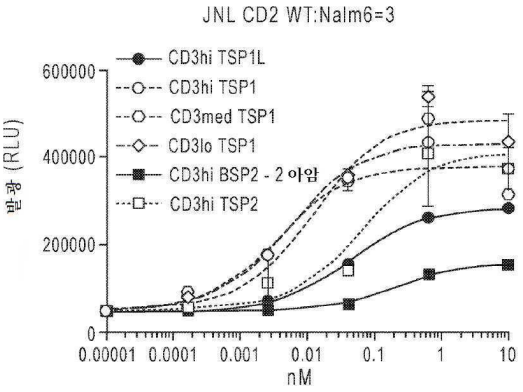
도면6a



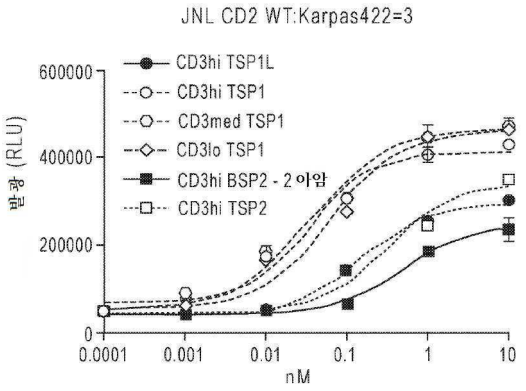

도면6b



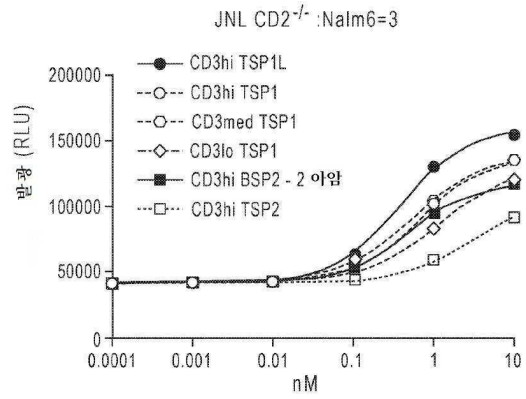

도면6c



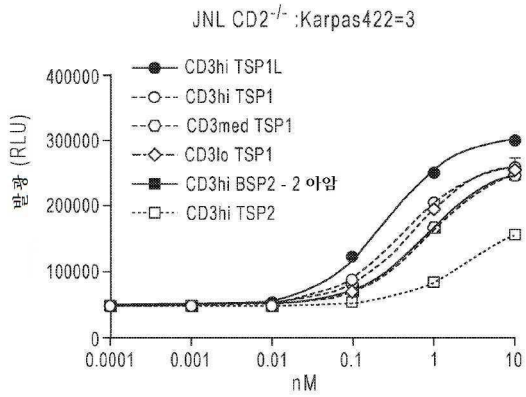
도면6d



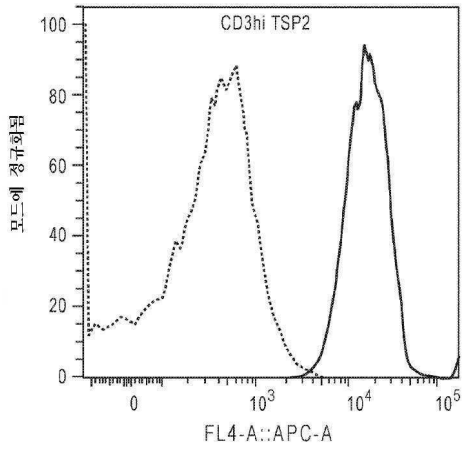

도면6e



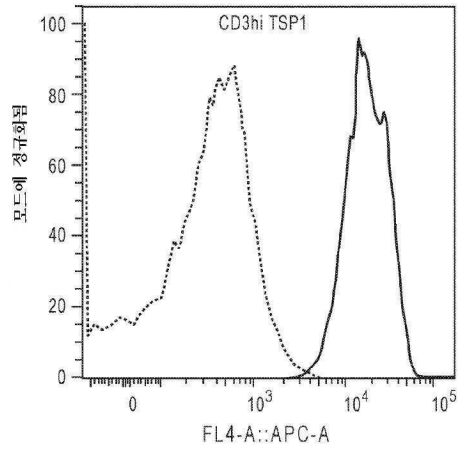

도면6f



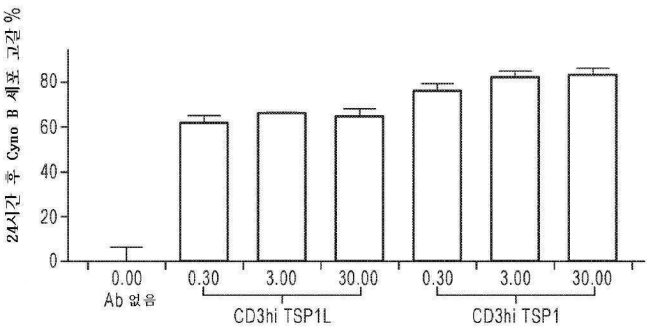
도면7a



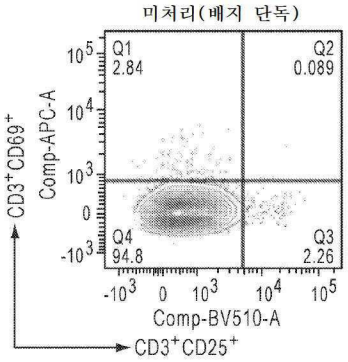

도면7b



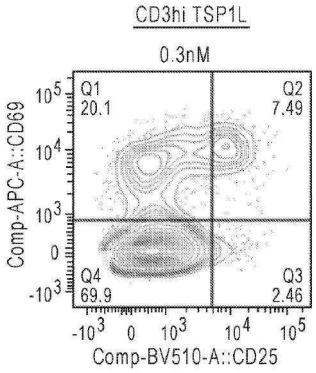

도면8a



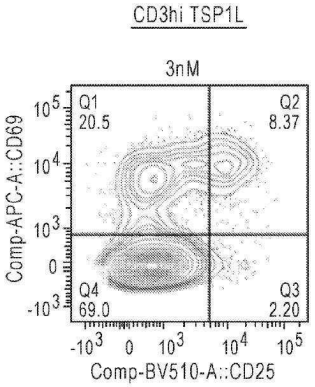
도면8b



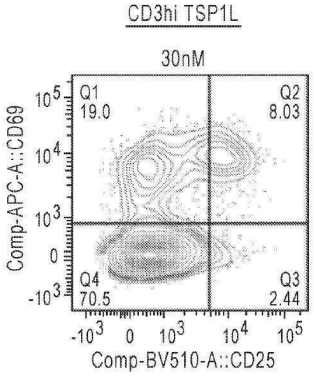

도면8c



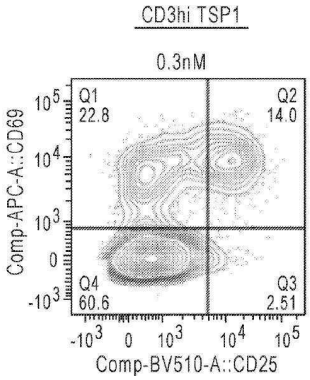

도면8d



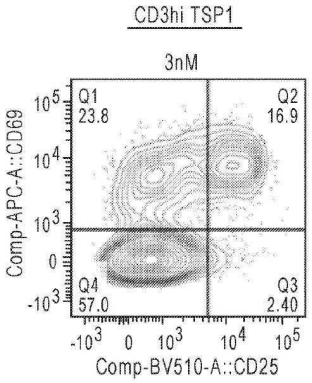
도면8e



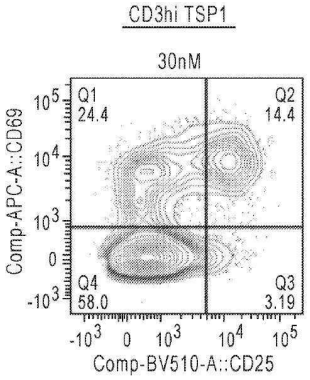

도면8f



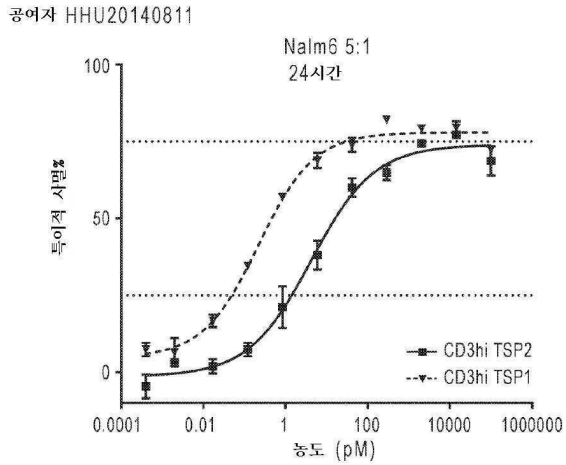

도면8g



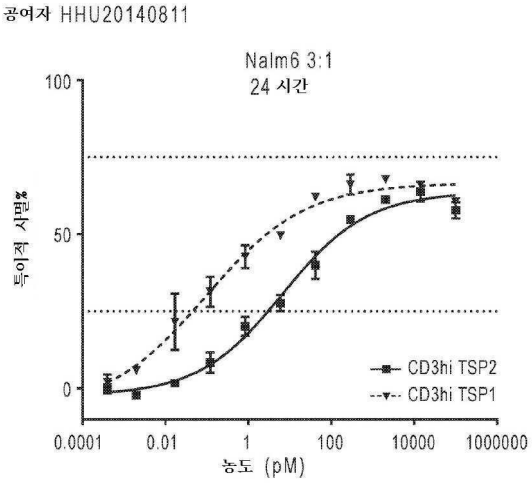
도면8h



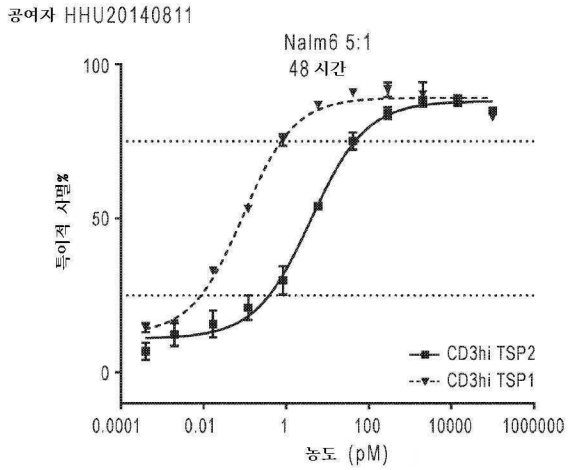

도면9a



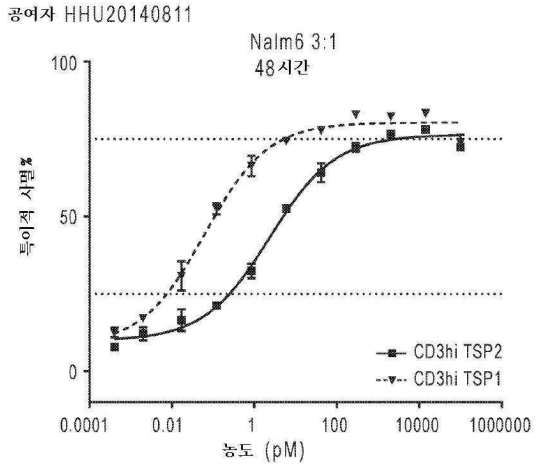

도면9b



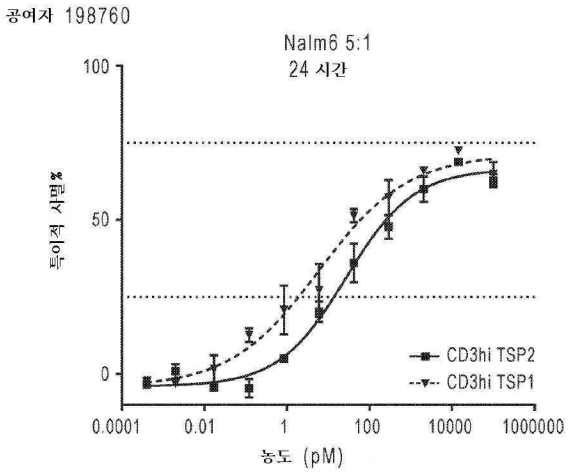
도면9c



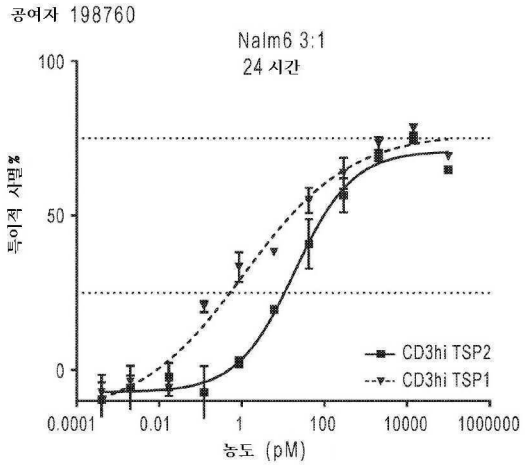

도면9d



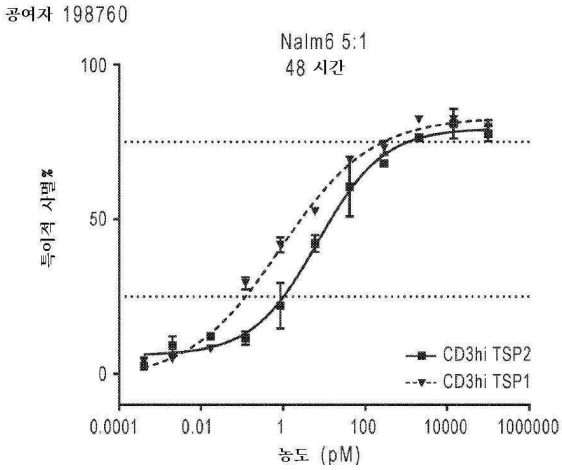

도면9e



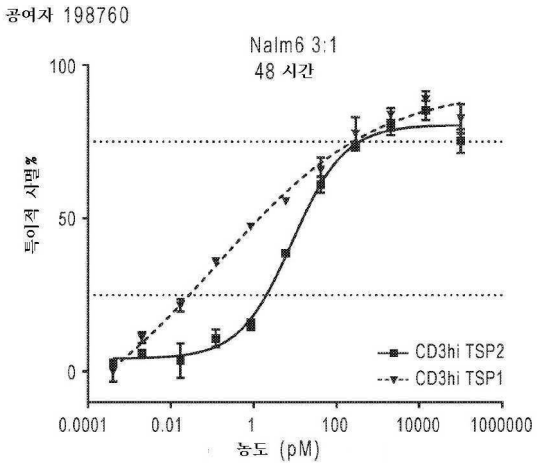
도면9f



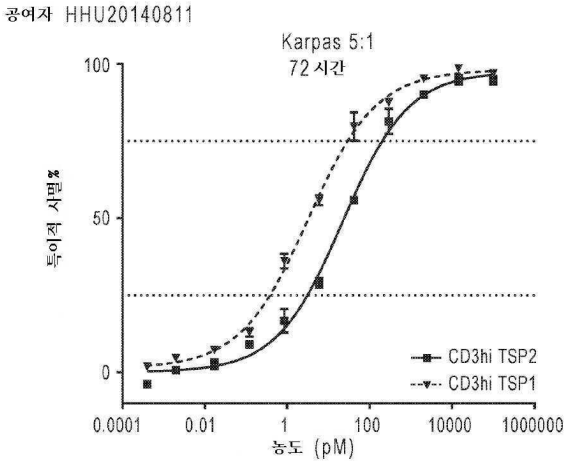

도면9g



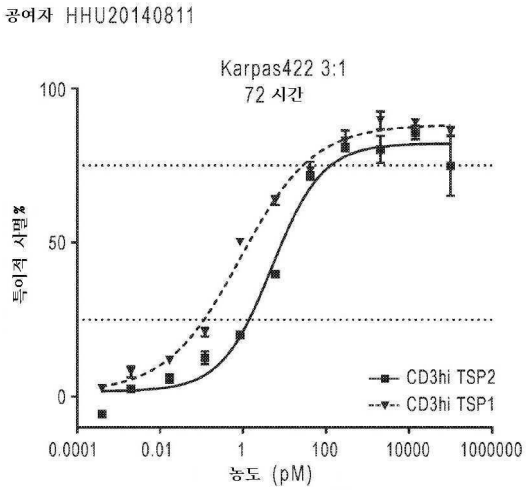

도면9h



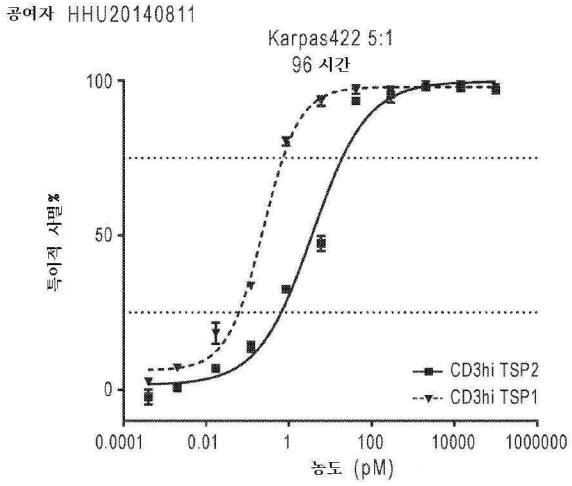
도면9i



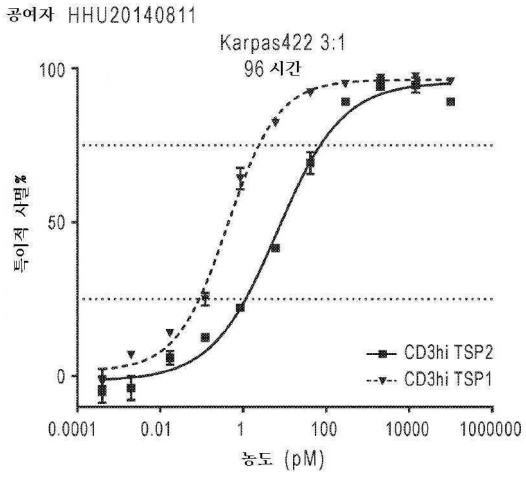

도면9j



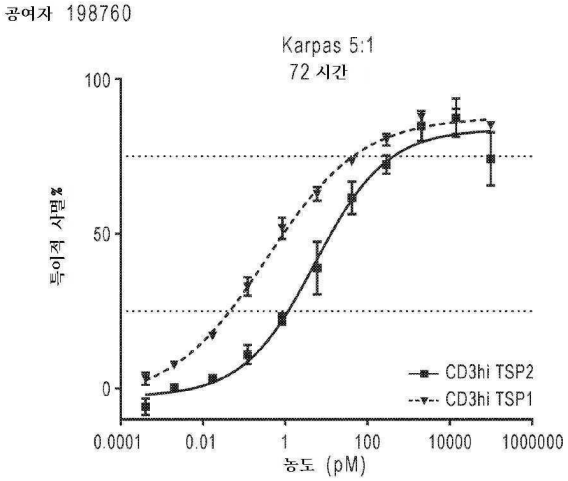

도면9k



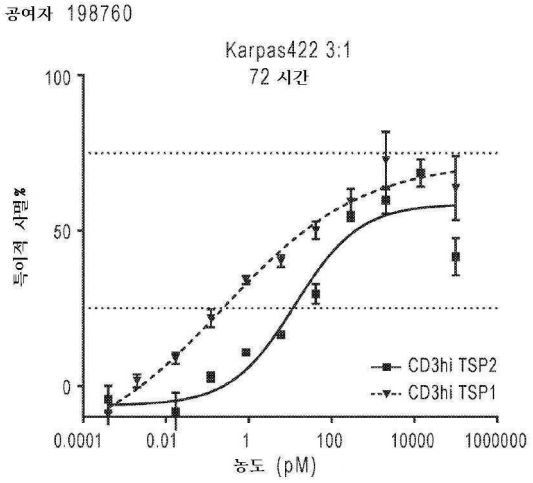
도면91



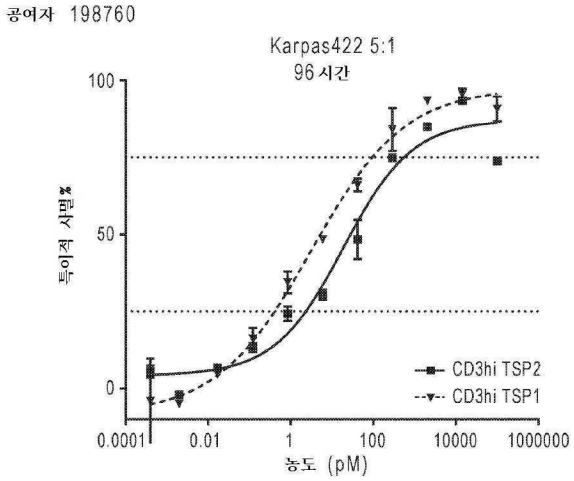

도면9m



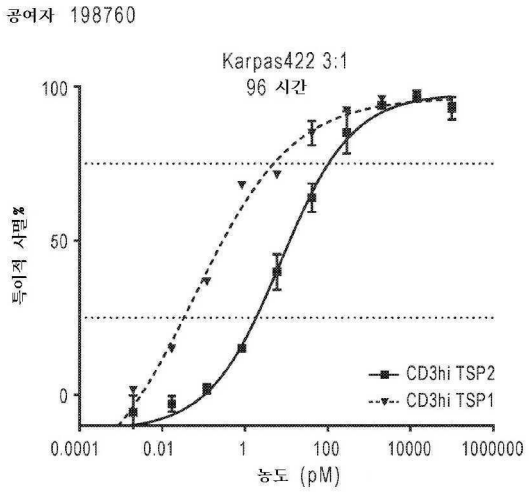

도면9n



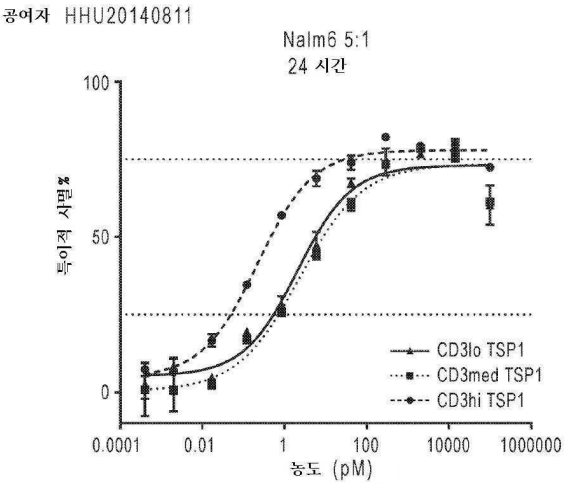
도면9o



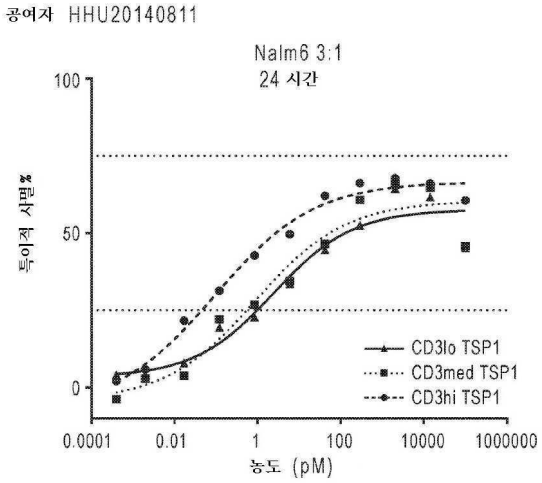

도면9p



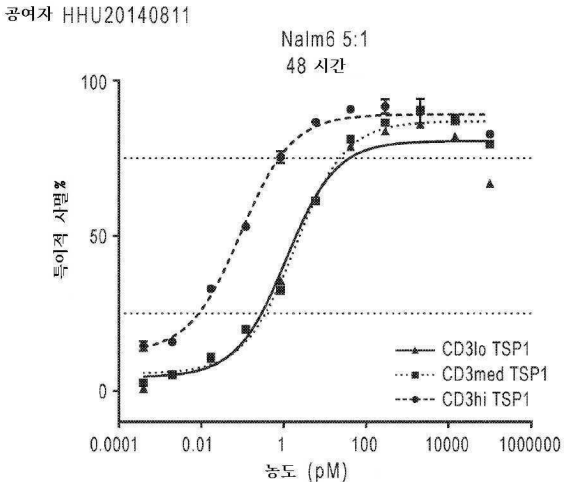

도면10a



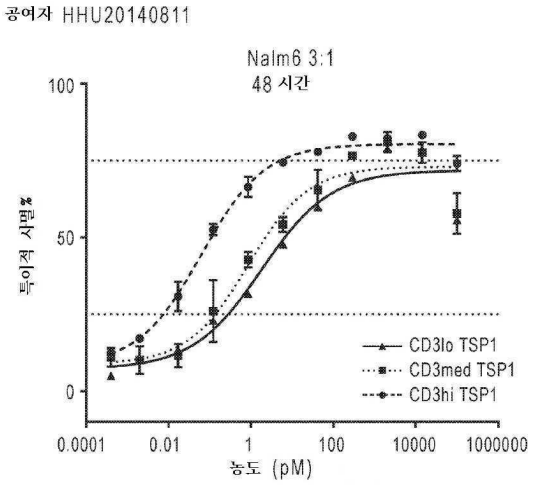
도면10b



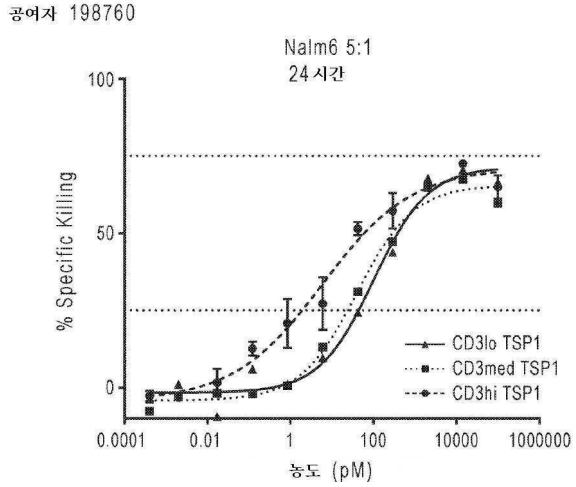

도면10c



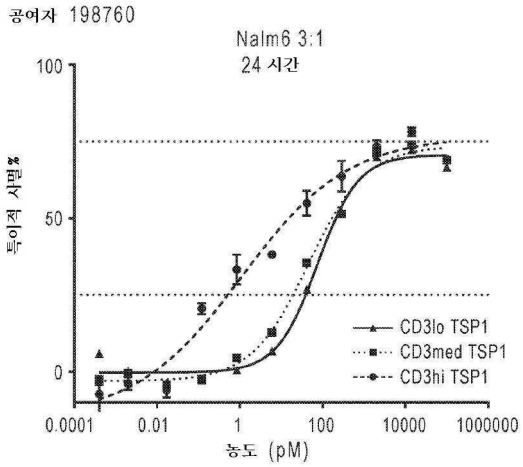

도면10d



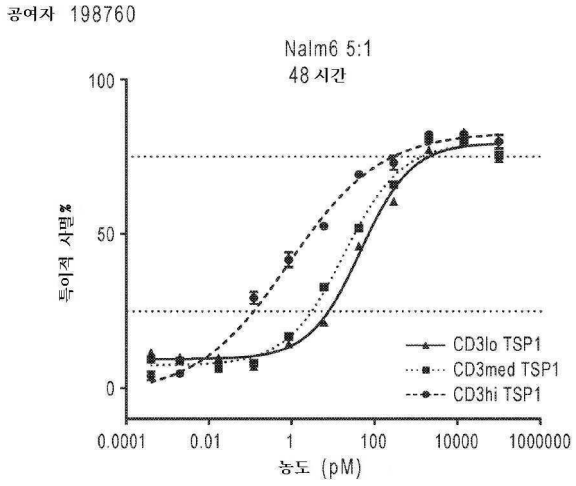
도면10e



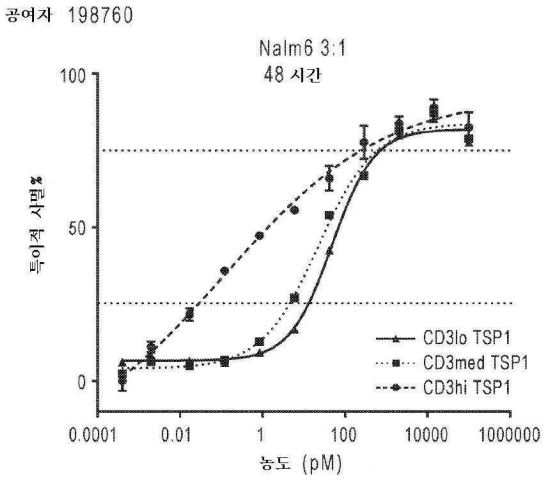

도면10f



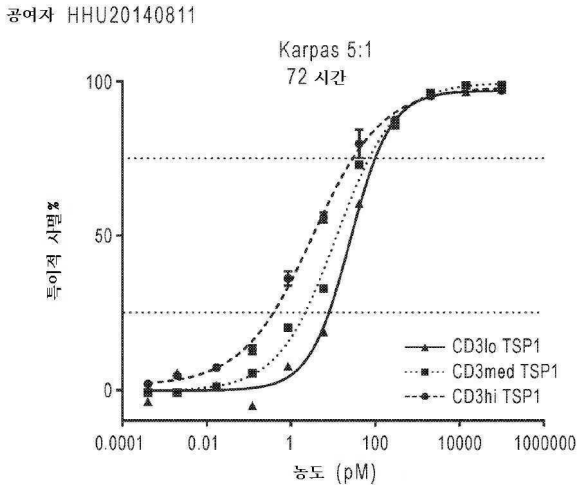

도면10g



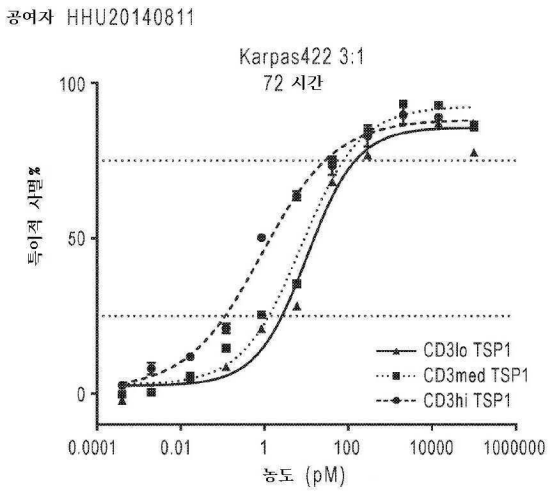
도면10h



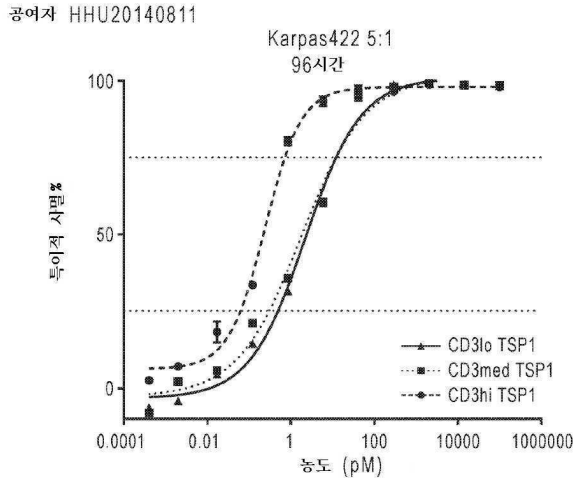

도면10i



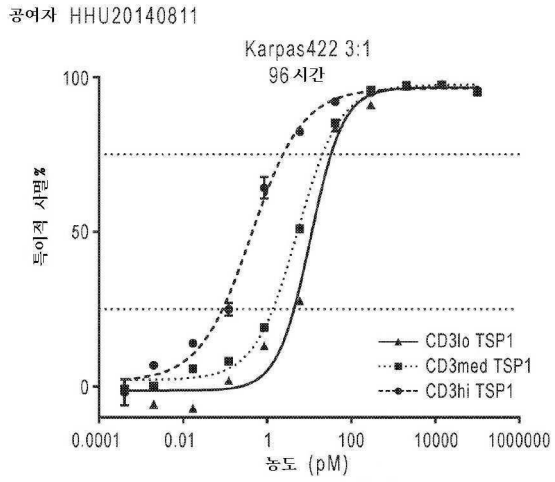

도면10j



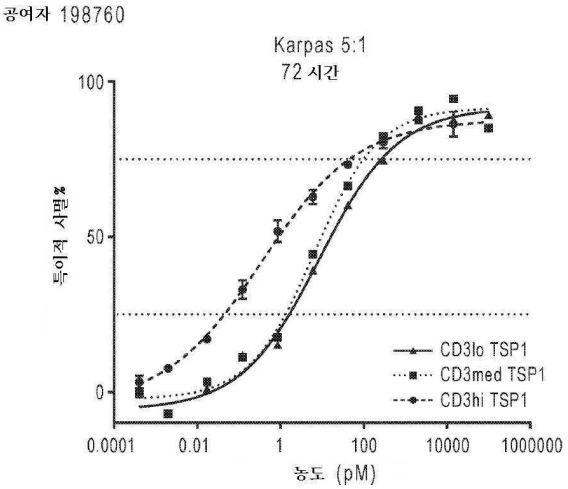
도면10k



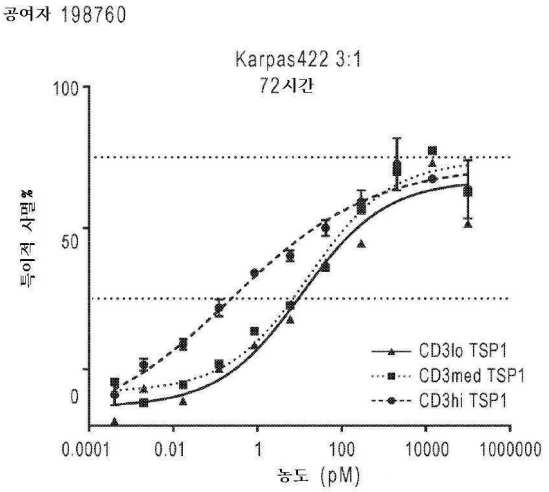

도면101



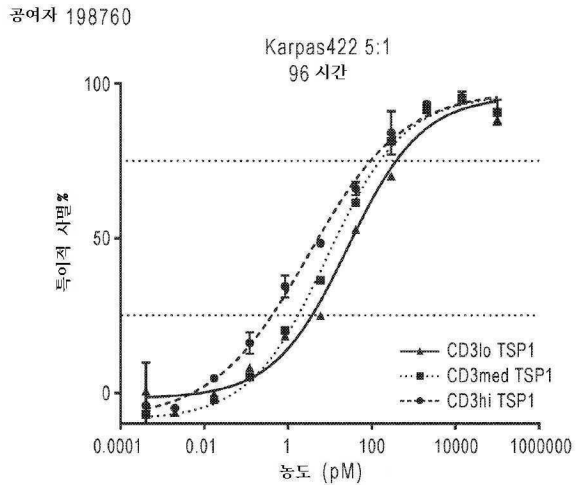

도면10m



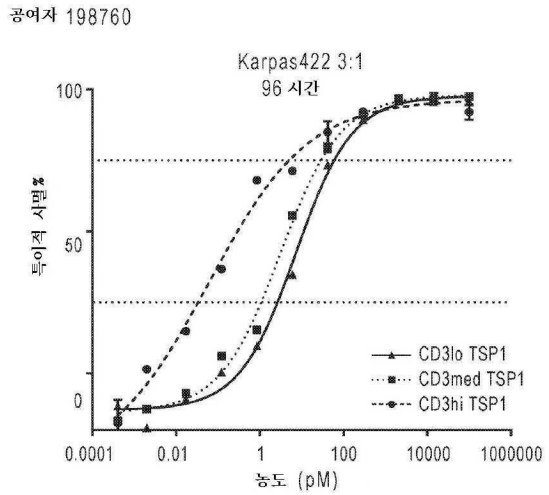
도면10n



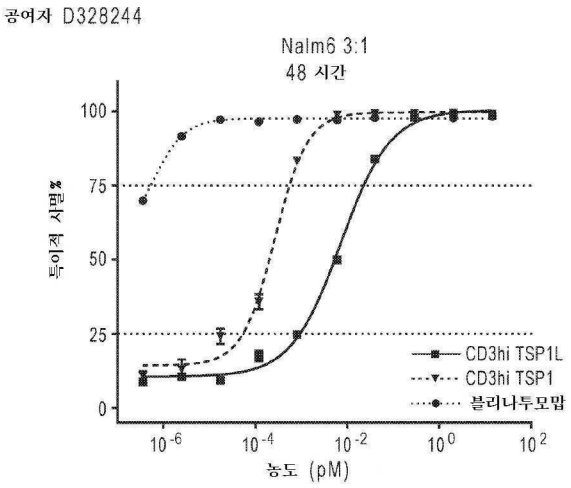

도면10o



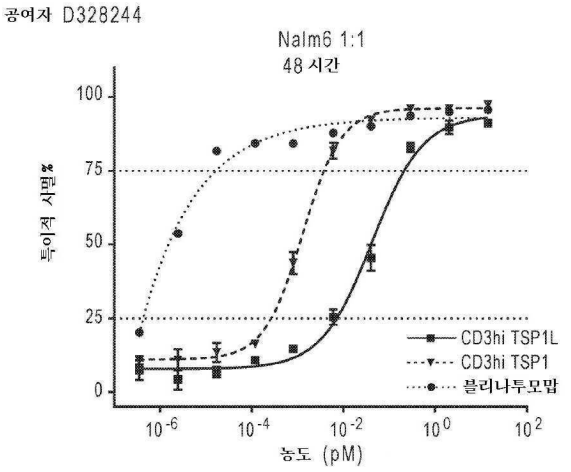

도면10p



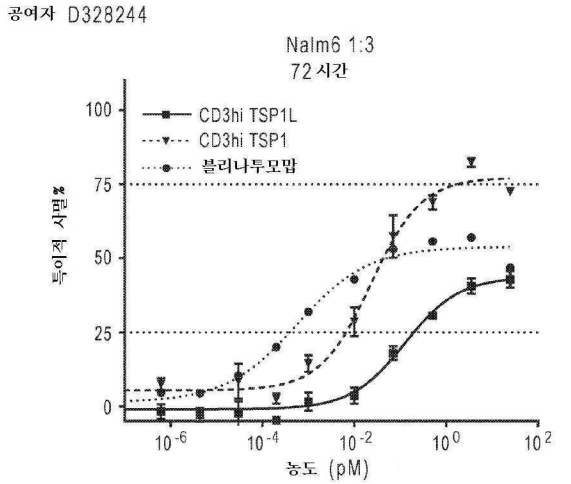
도면11a



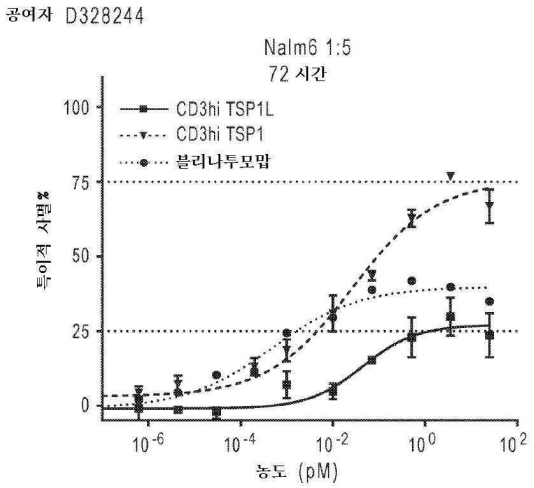

도면11b



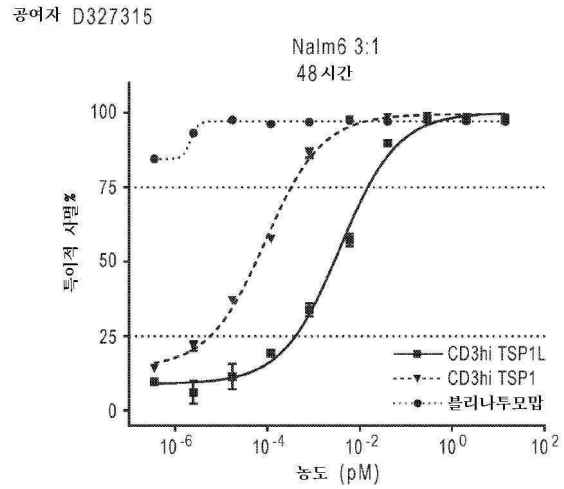

도면11c



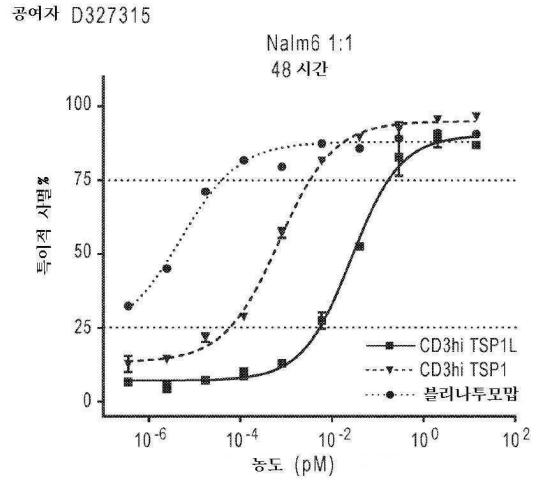
도면11d




도면11e

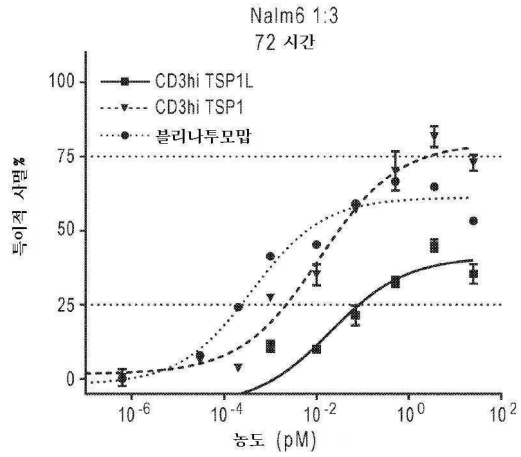



도면11f



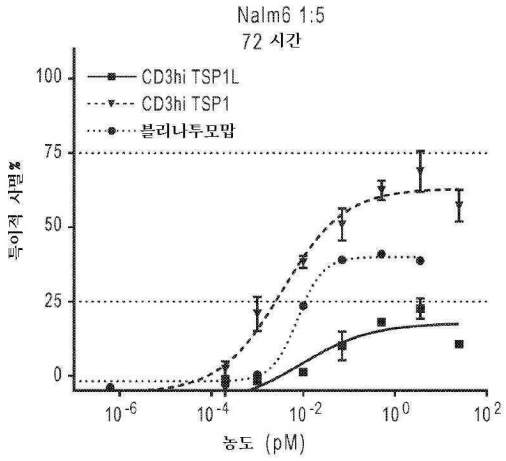
도면11g

공여자 D327315



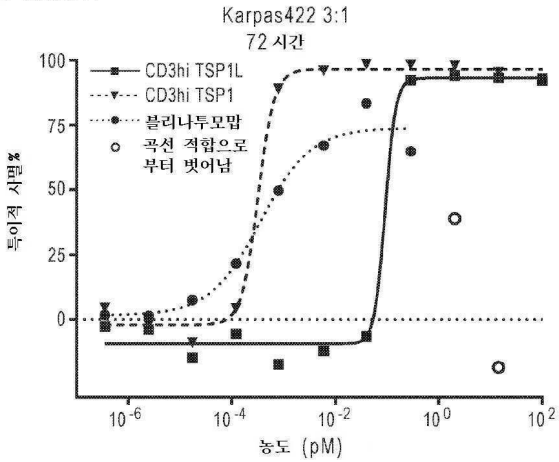

도면11h

공여자 D327315

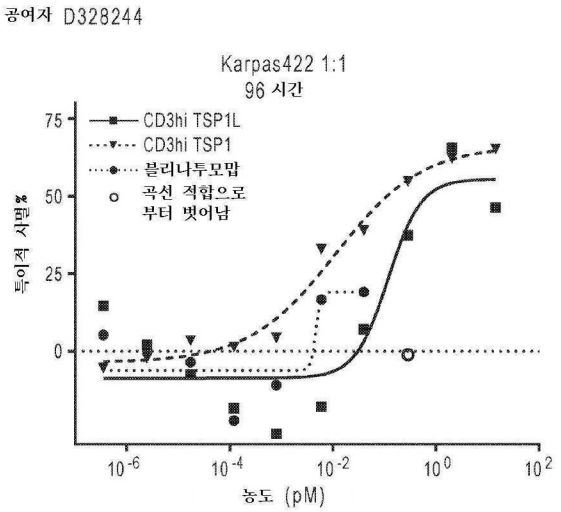



도면11i

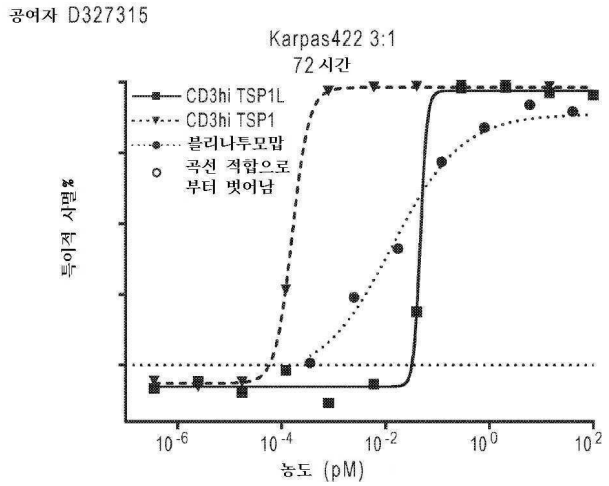
공여자 D328244



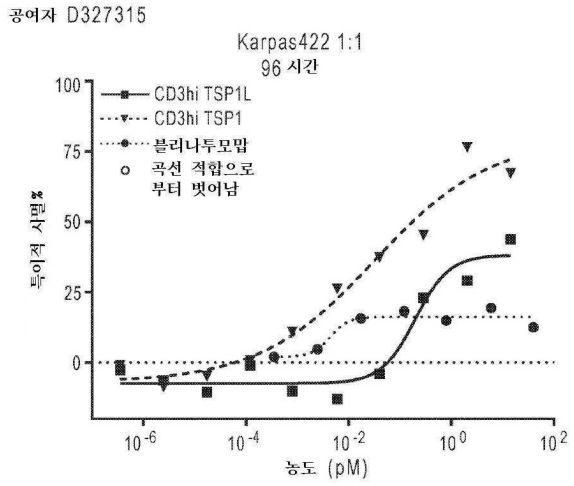
도면11j



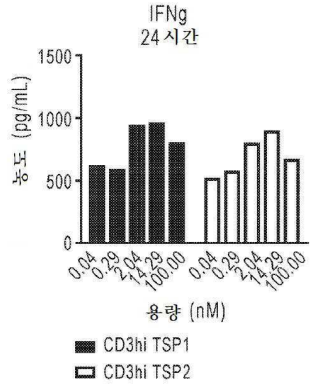

도면11k



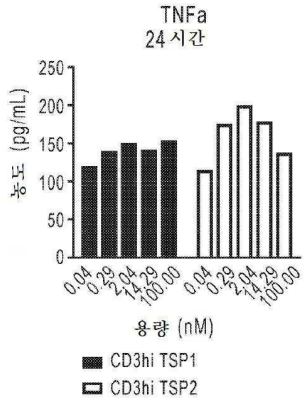

도면11l



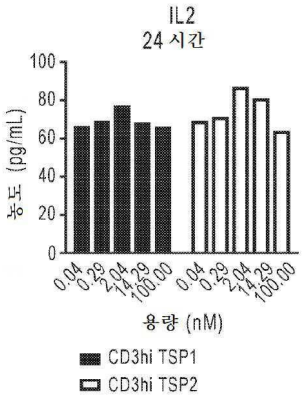
도면12a



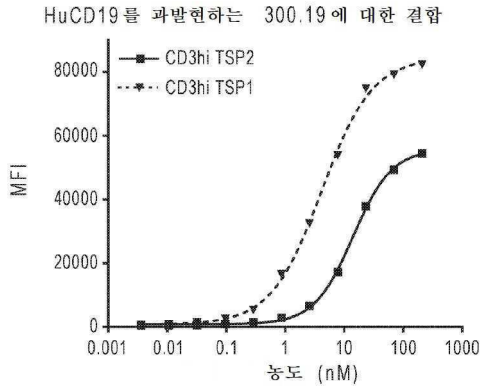

도면12b



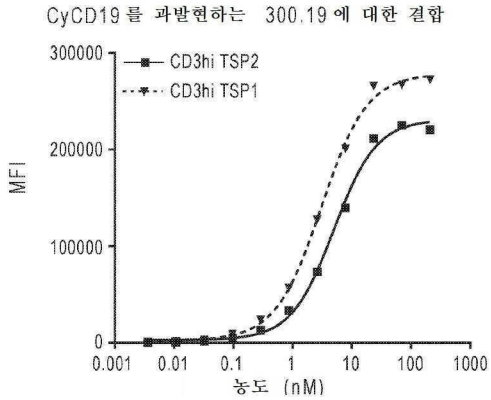

도면12c



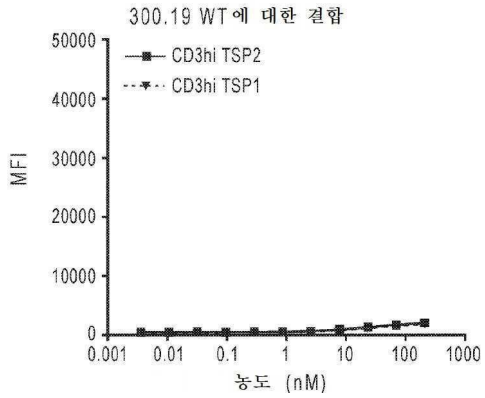
도면13a



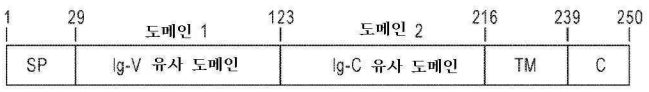

도면13b



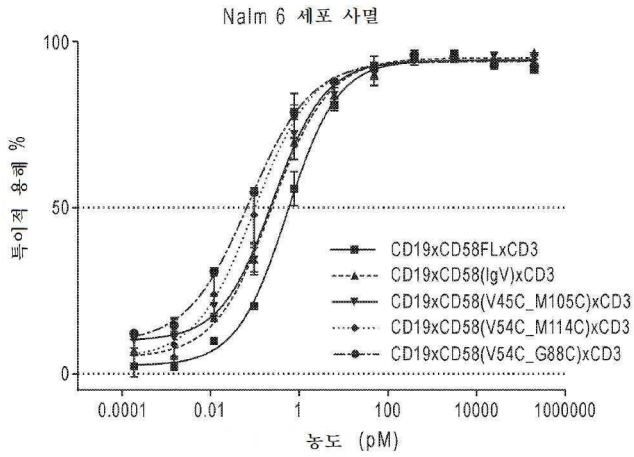

도면13c



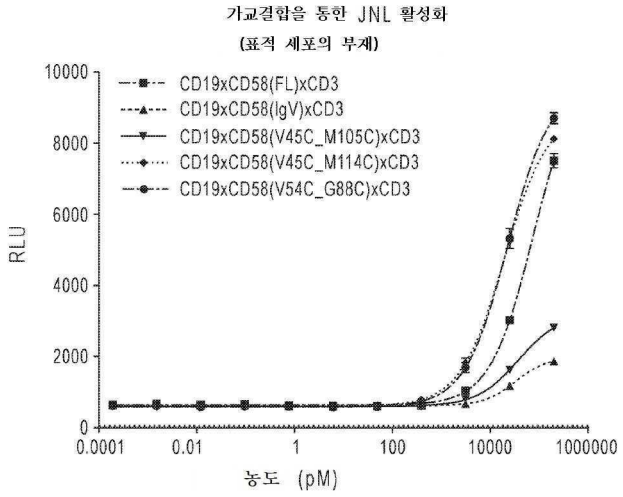

도면14



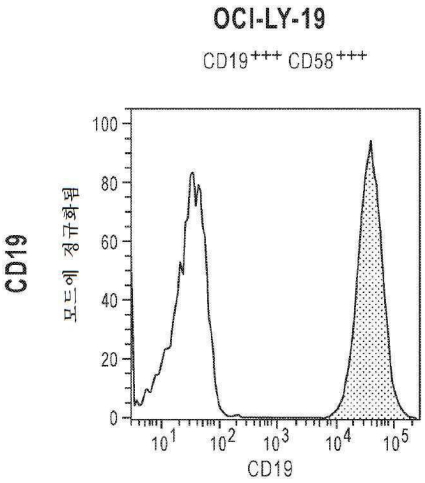
도면15



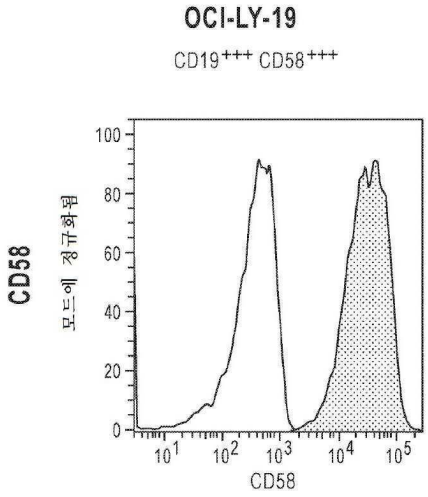

도면16



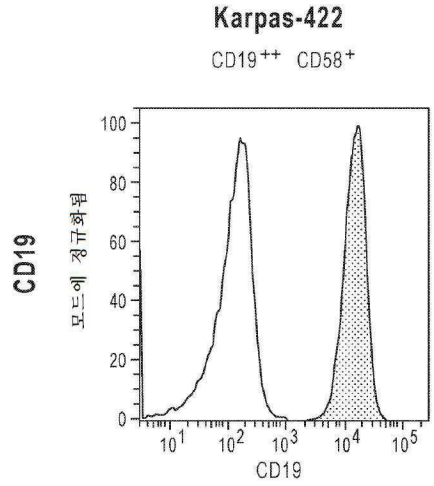

도면17a



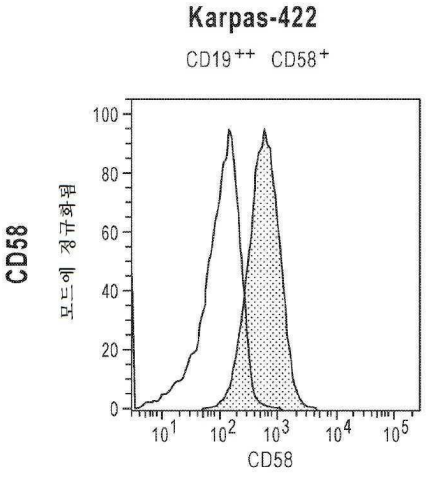
도면17b



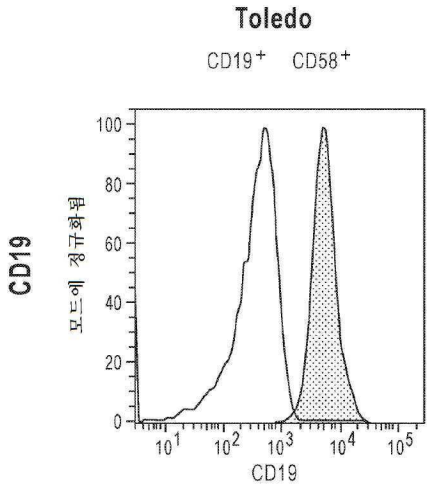

도면17c



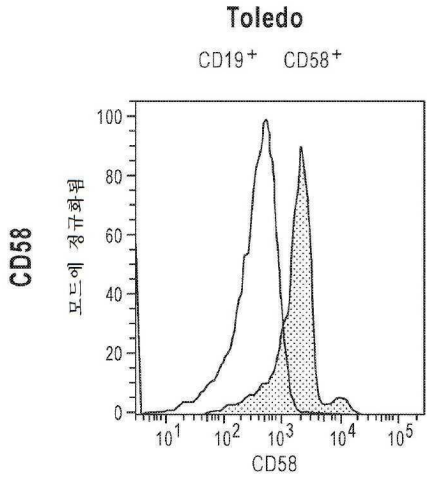

도면17d



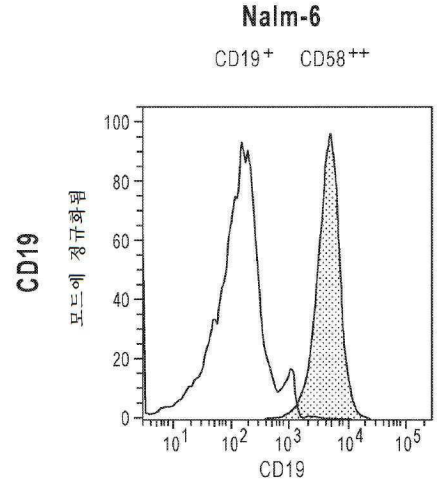
도면17e



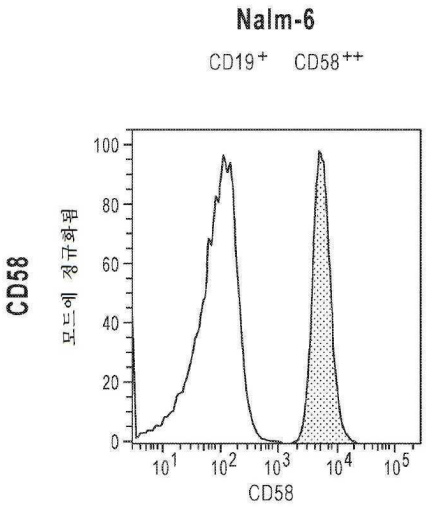

도면17f



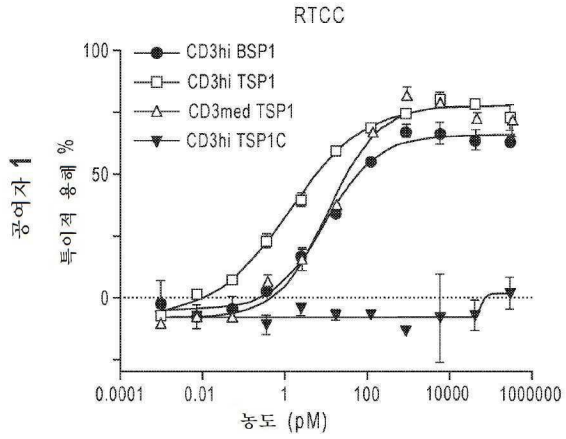

도면17g



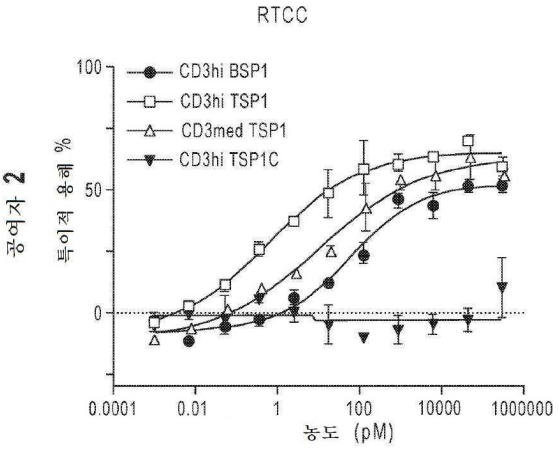
도면17h



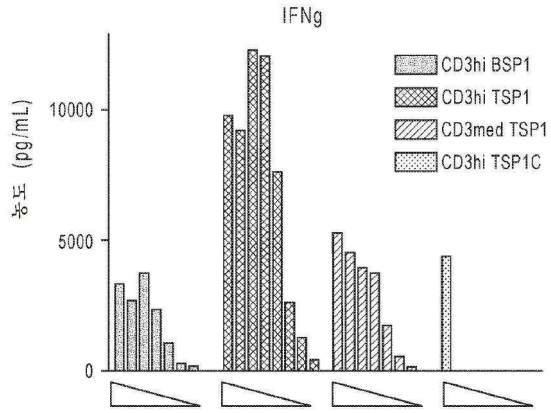

도면18a



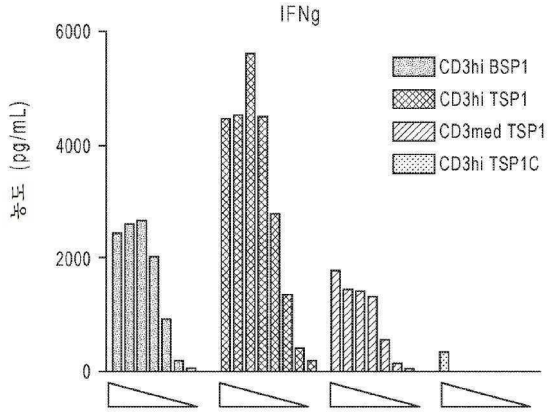

도면18b



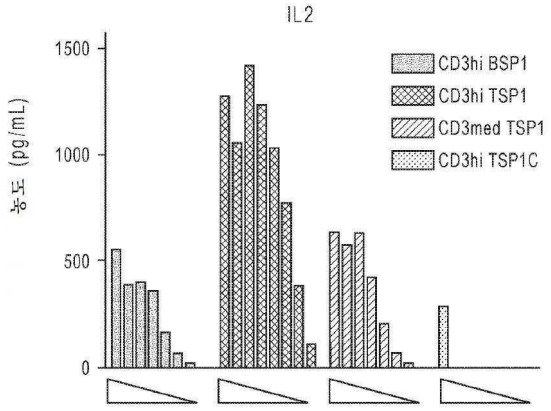
도면19a



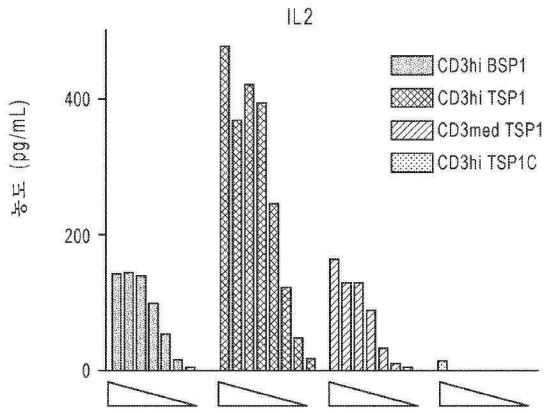

도면19b



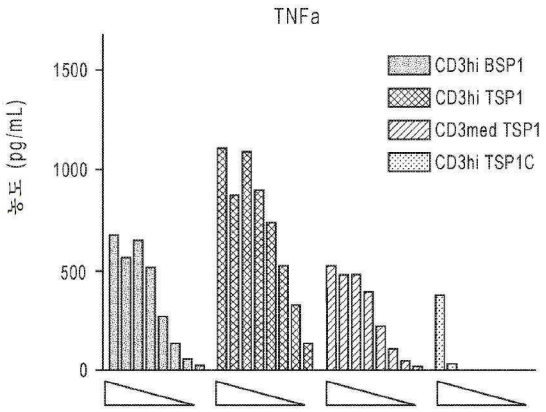

도면19c



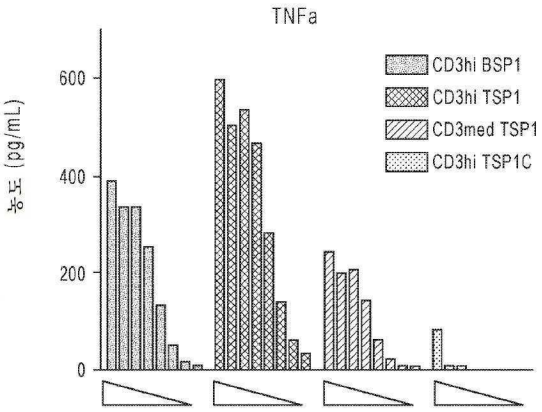
도면19d



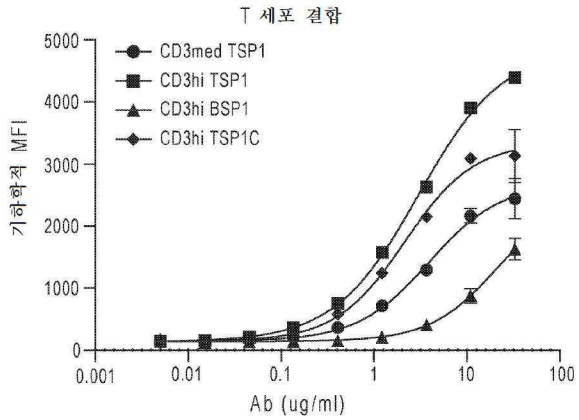

도면19e



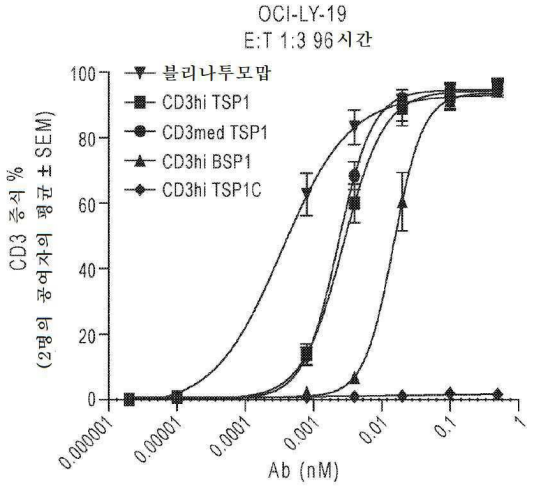

도면19f



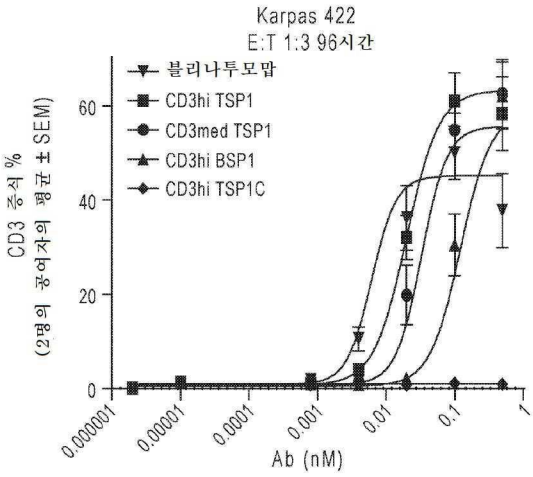
도면20



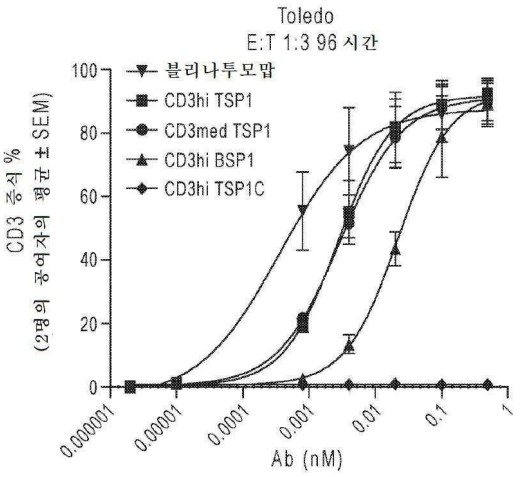

도면21a



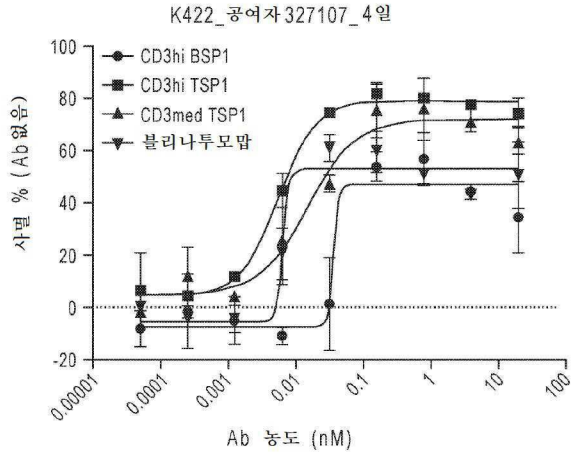

도면21b



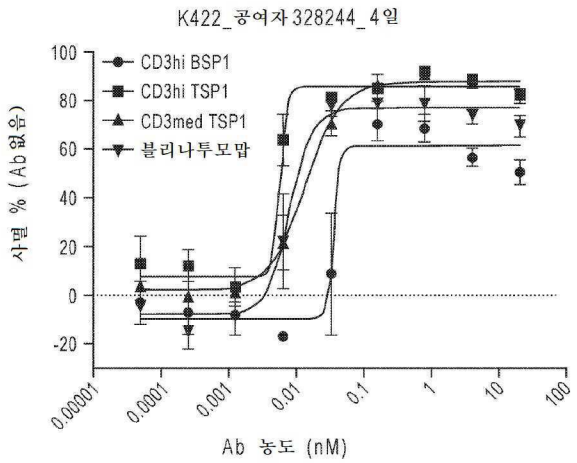
도면21c



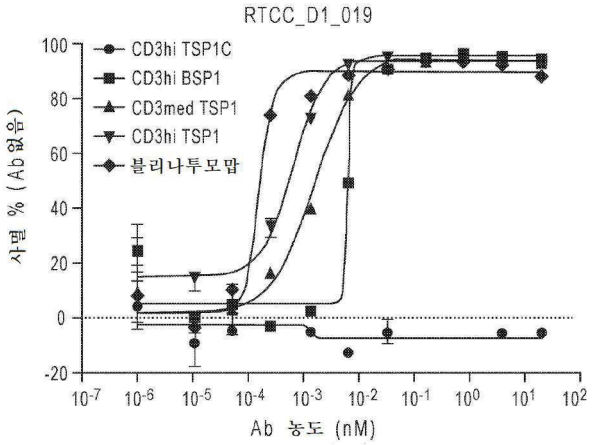

도면22a



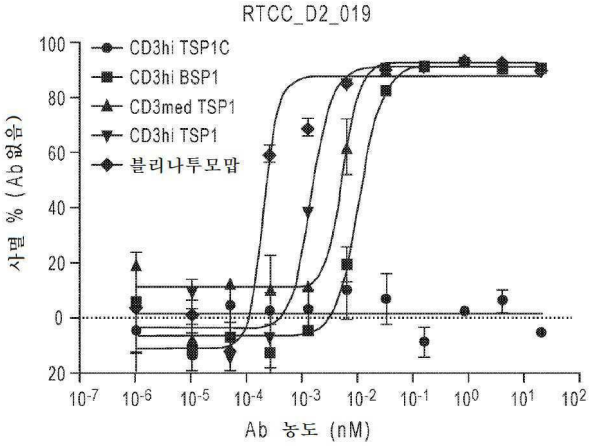

도면22b



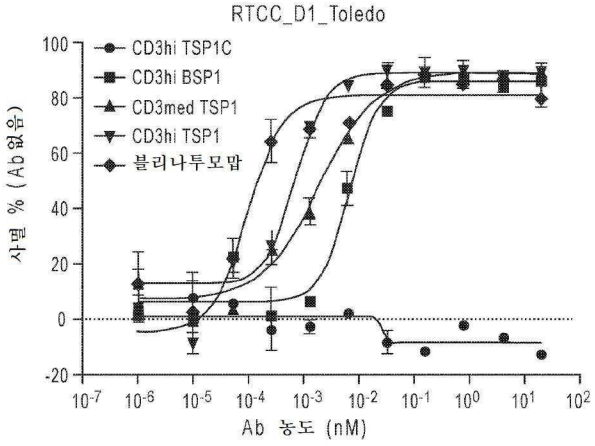
도면23a



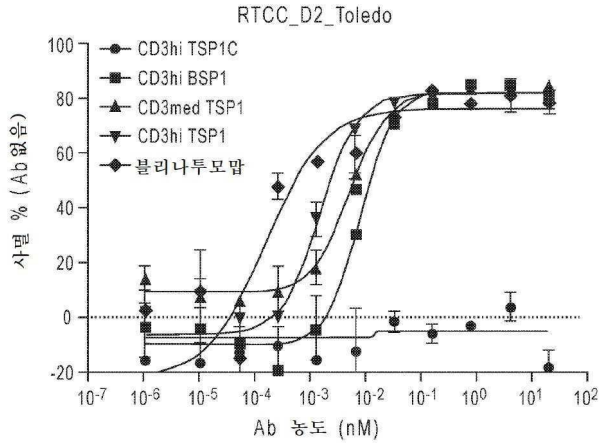

도면23b



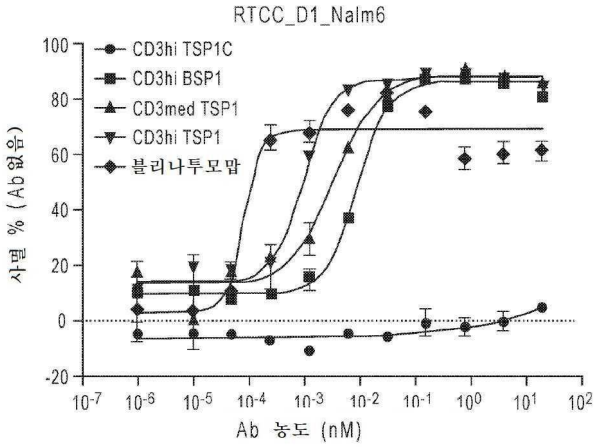

도면23c



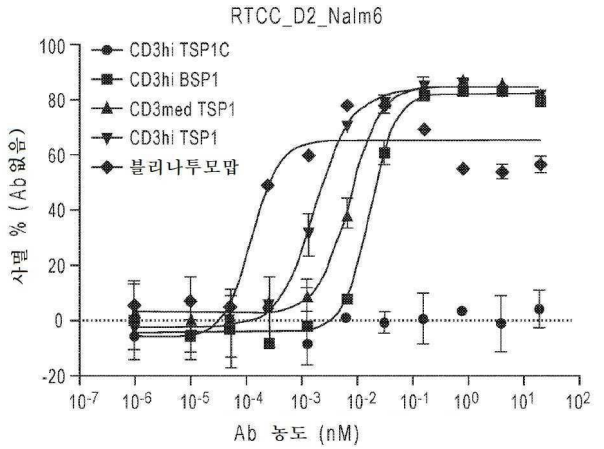
도면23d



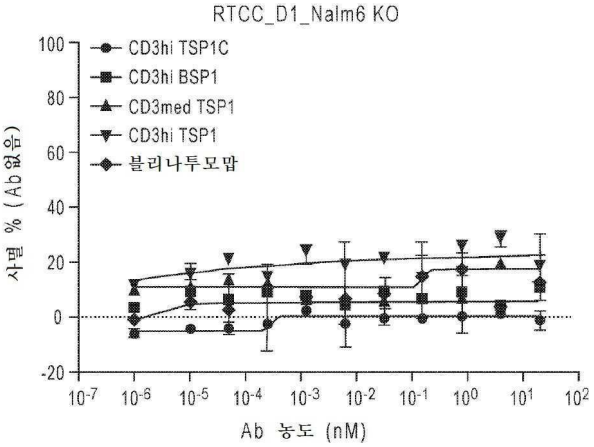

도면23e



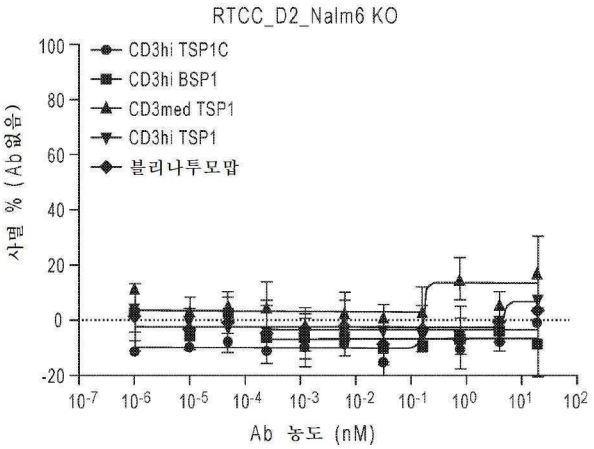

도면23f



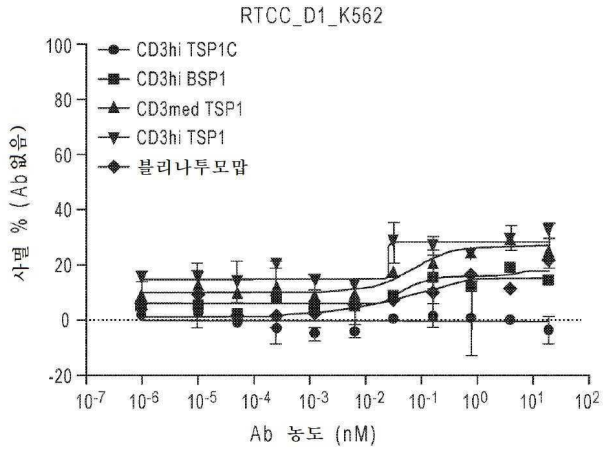
도면23g



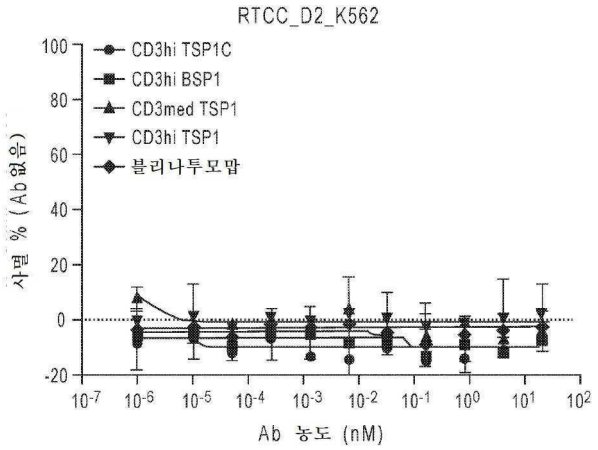

도면23h



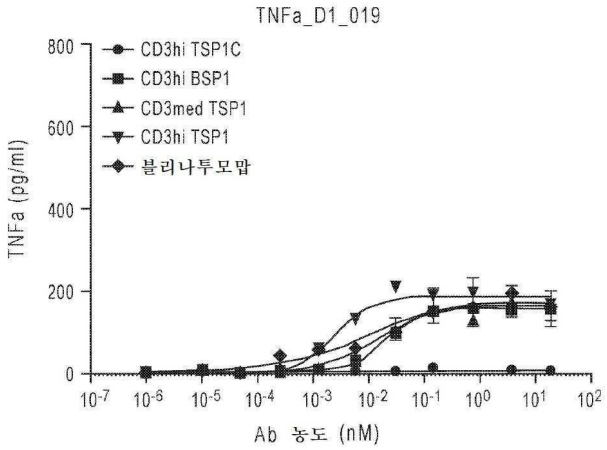

도면23i



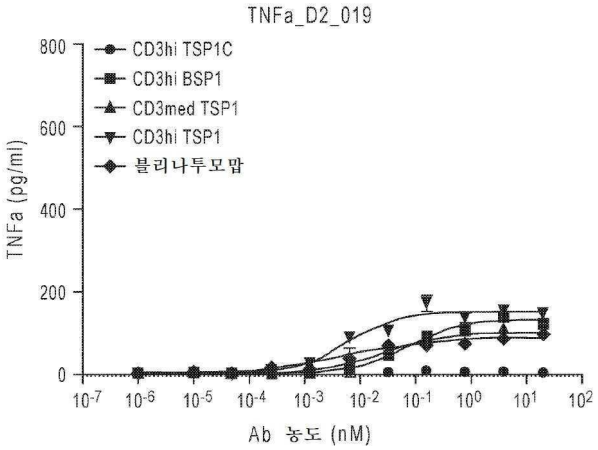
도면23j



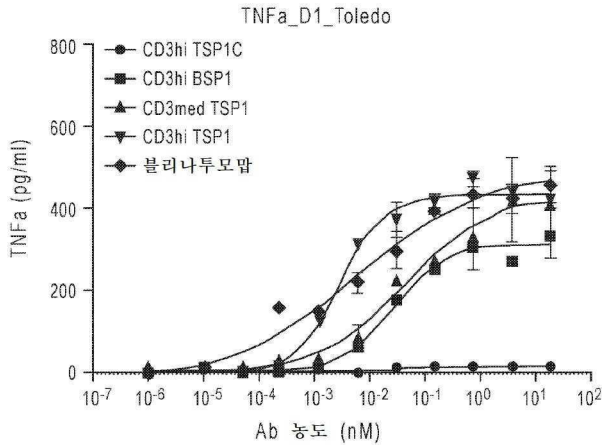

도면24a



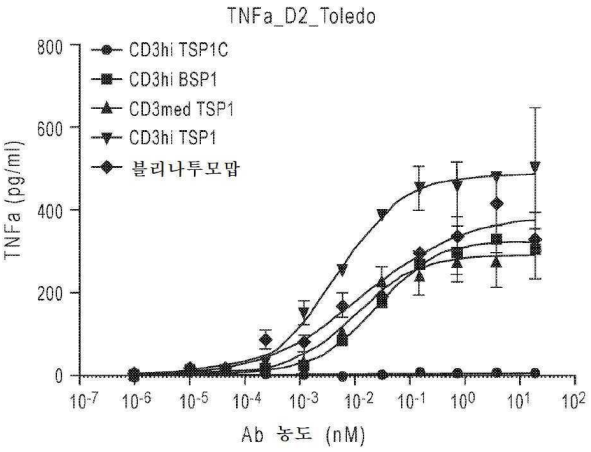

도면24b



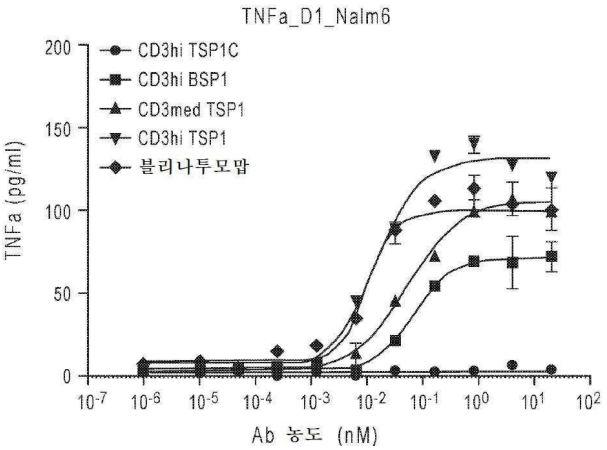
도면24c



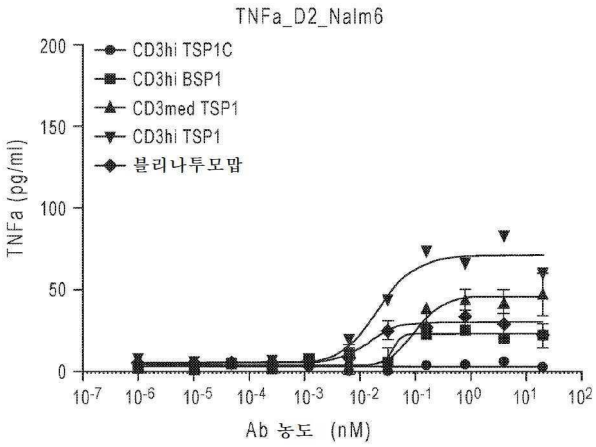

도면24d



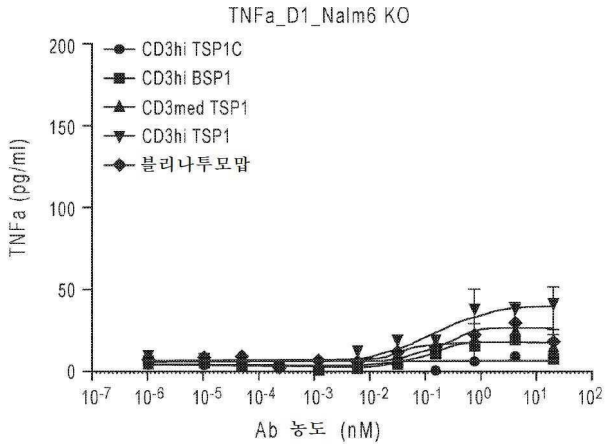

도면24e



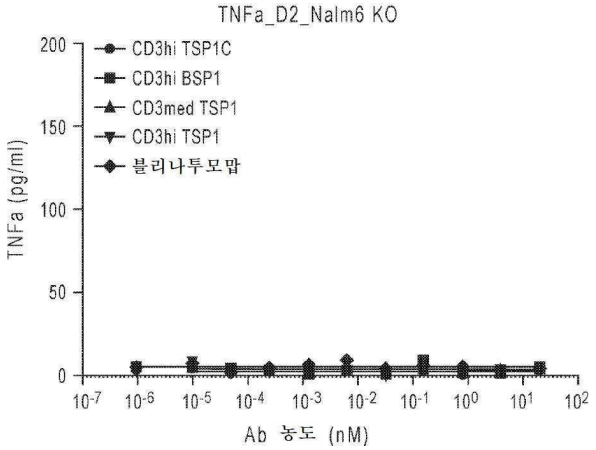
도면24f



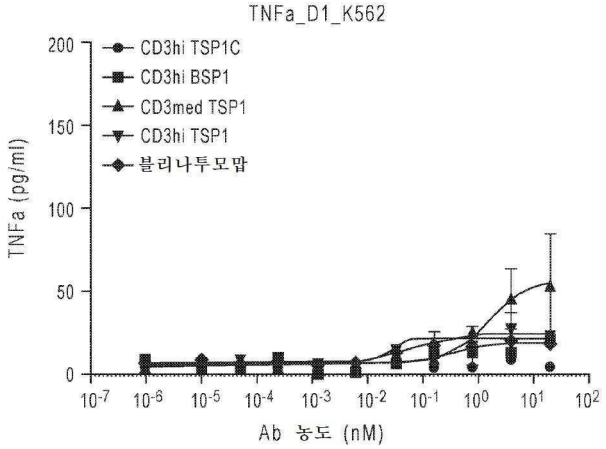

도면24g



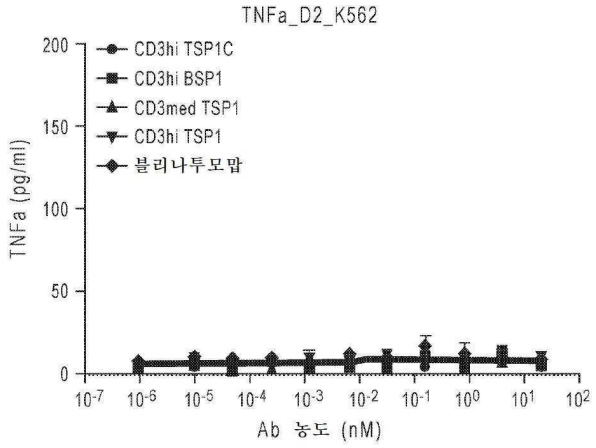

도면24h



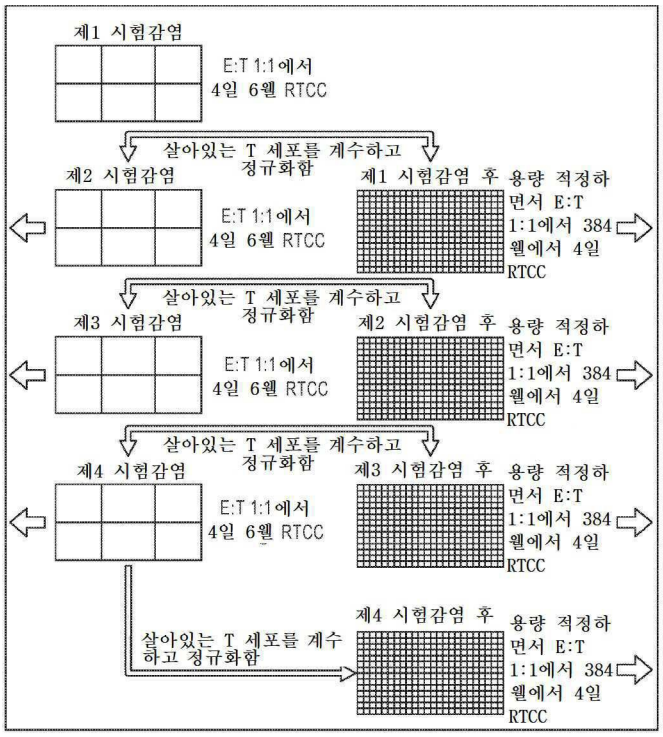
도면24i


TNFa_D1_K562
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
TNFa (pg/ml)
200
150
100
50
0
10-7 10-6 10-5 10-4 10-3 10-2 10-1 100 101 102
Ab 농도 (nM)

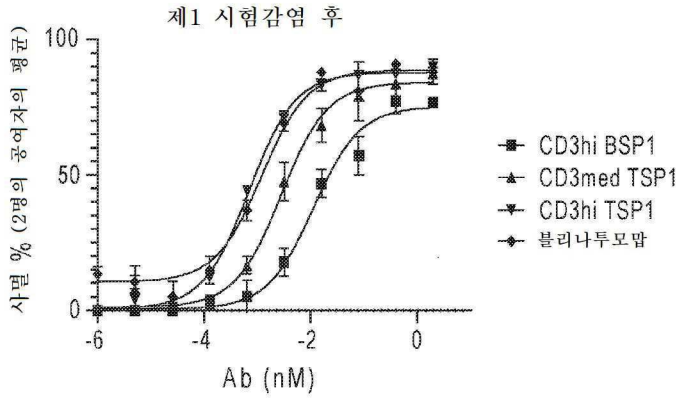
도면24j


TNFa_D2_K562
CD3hi TSP1C
CD3hi BSP1
CD3med TSP1
CD3hi TSP1
블리나투모맙
TNFa (pg/ml)
200
150
100
50
0
10-7 10-6 10-5 10-4 10-3 10-2 10-1 100 101 102
Ab 농도 (nM)

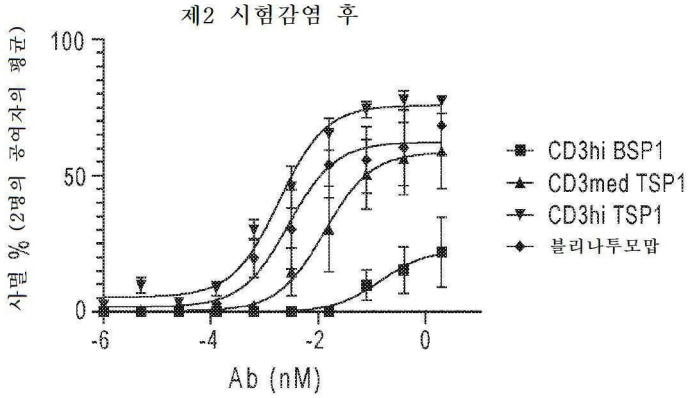
도면25a



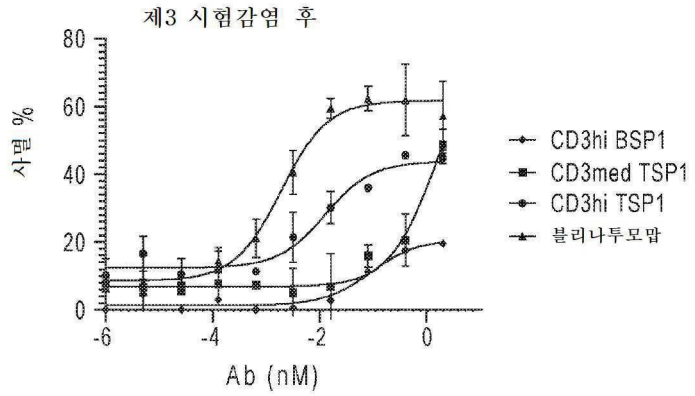

도면25b



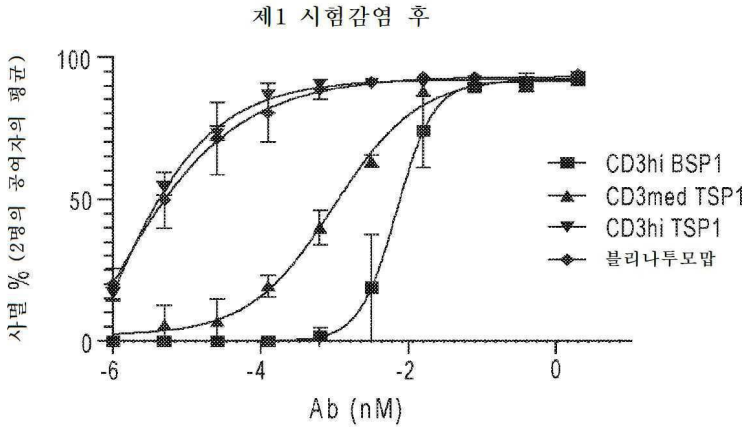

도면25c



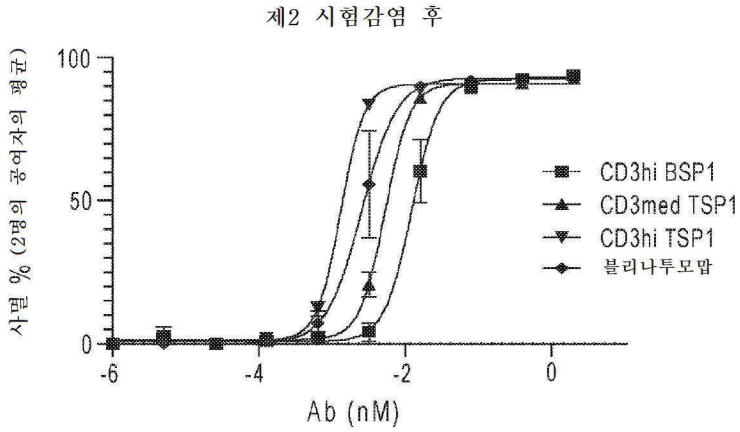
도면25d



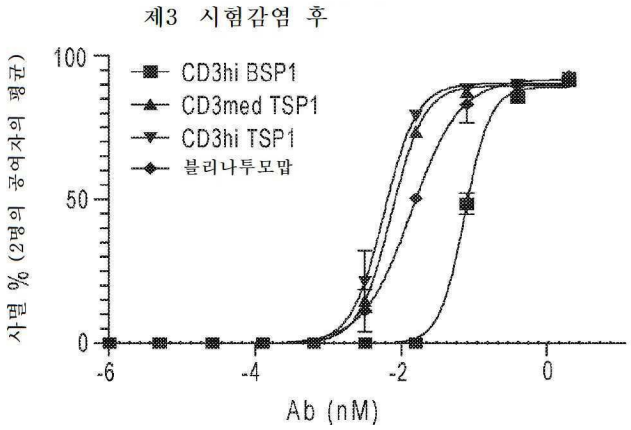

도면25e



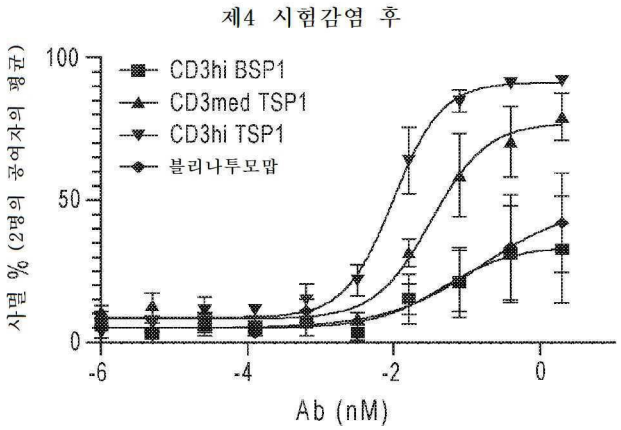

도면25f



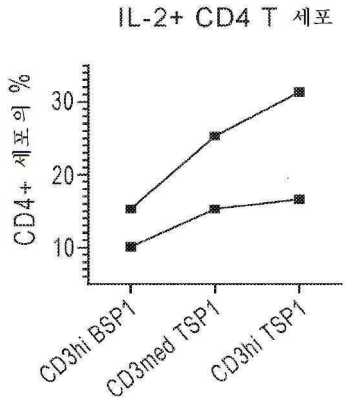
도면25g



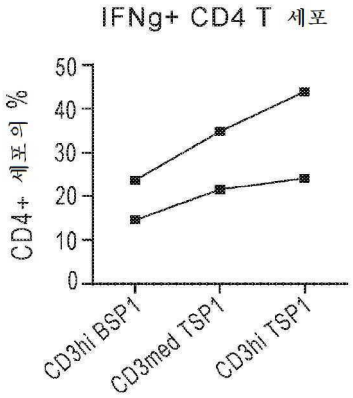

도면25h



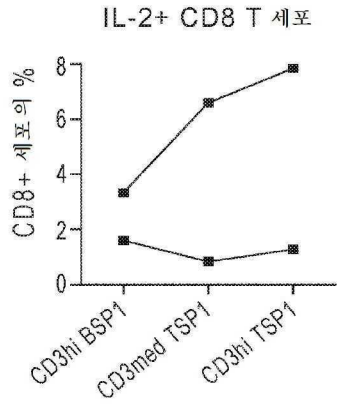

도면26a



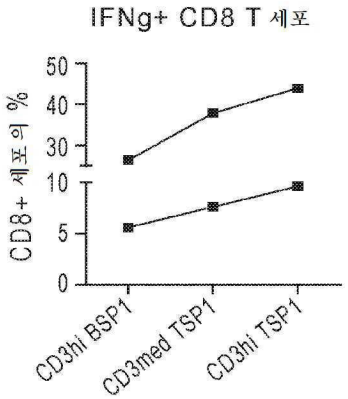
도면26b



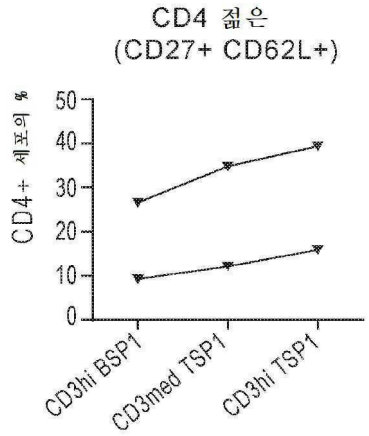

도면26c



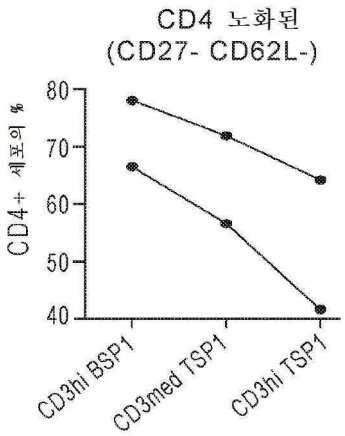

도면26d



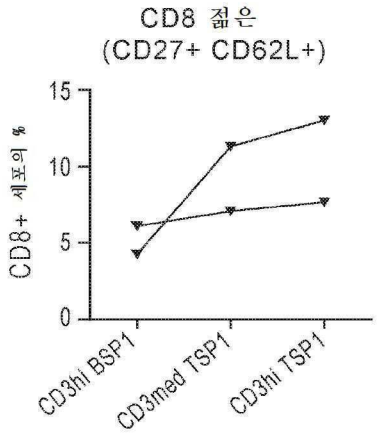
도면26e



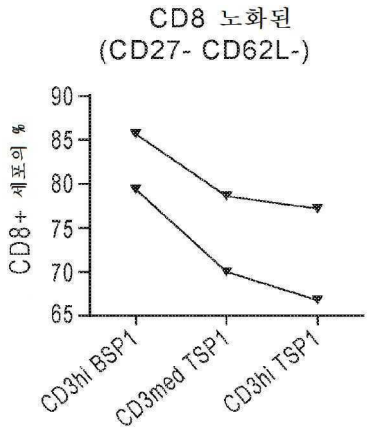

도면26f



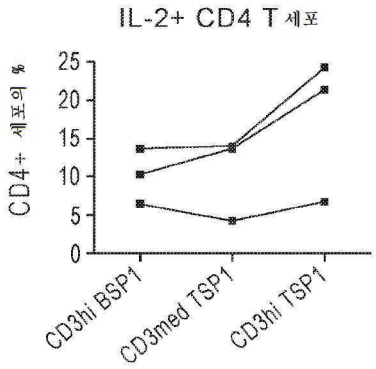

도면26g



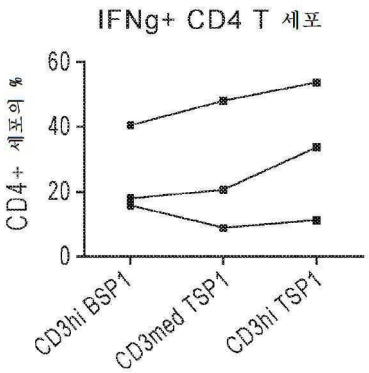
도면26h



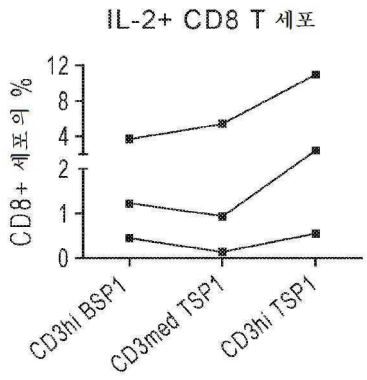

도면26i



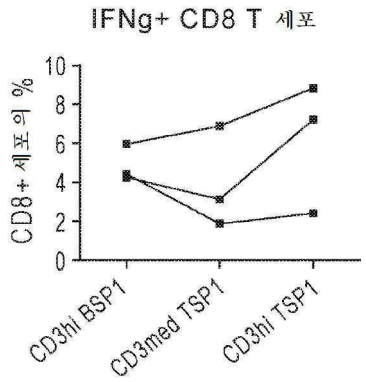

도면26j



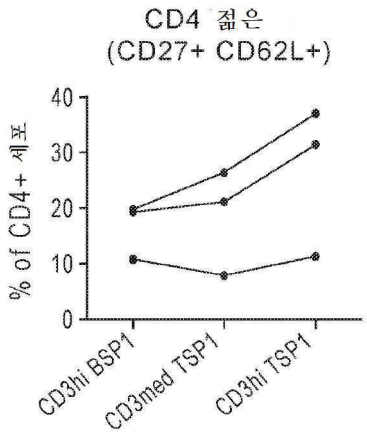
도면26k



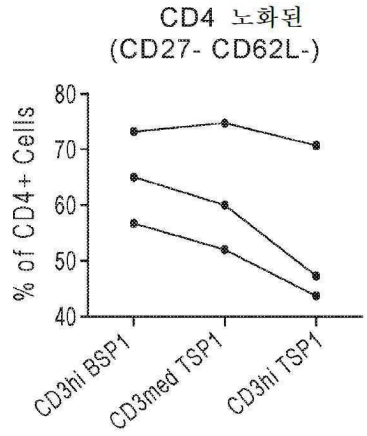

도면26l



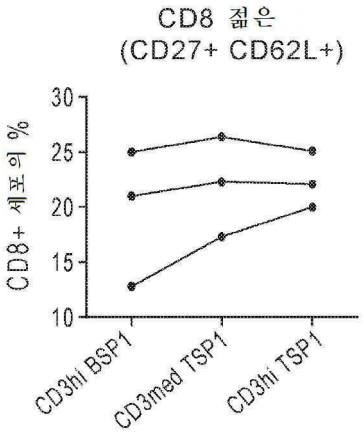

도면26m



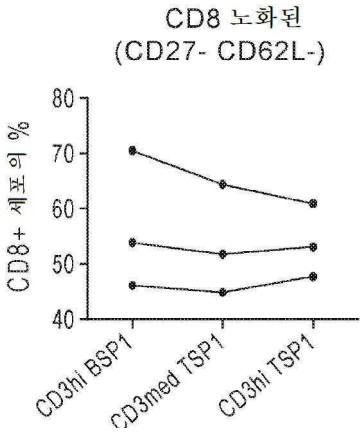
도면26n



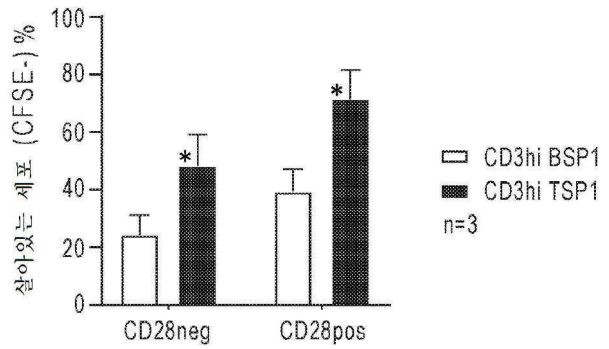

도면26o



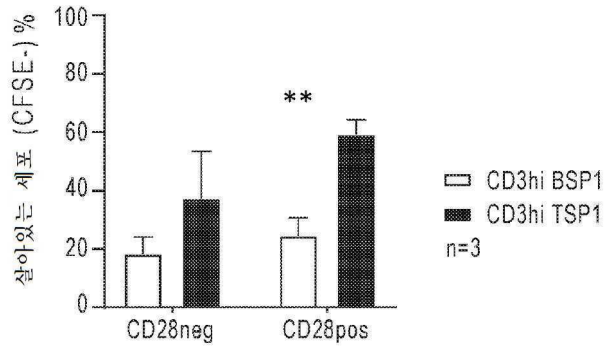

도면26p



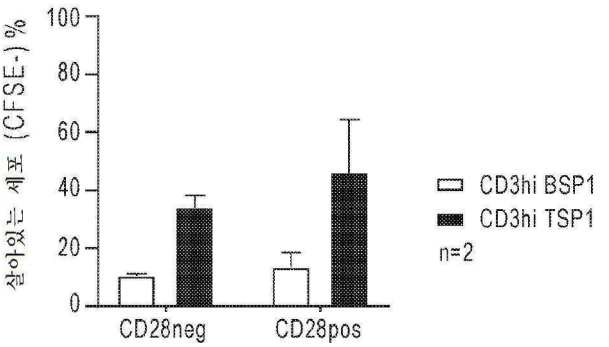
도면27a



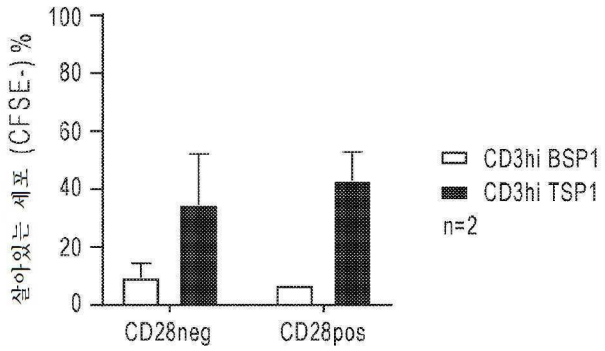

도면27b



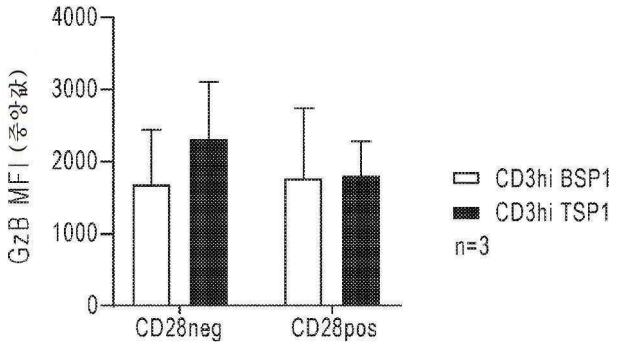

도면27c



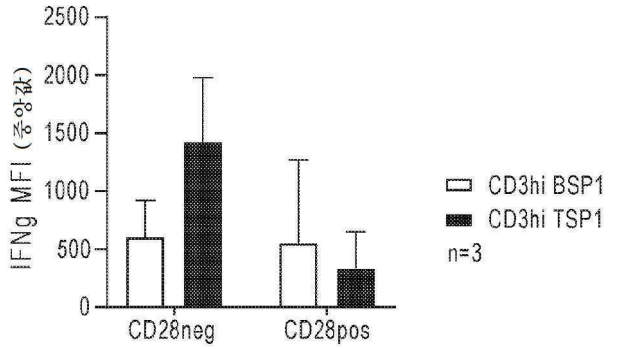
도면27d



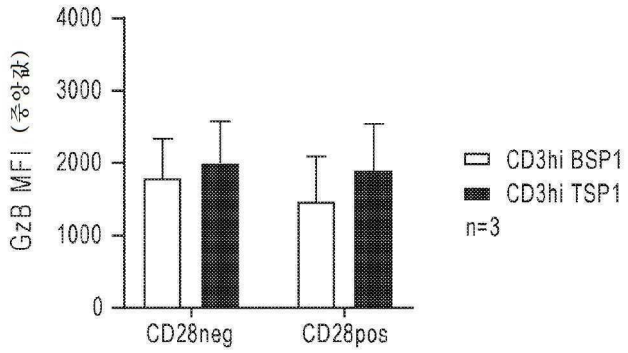

도면28a



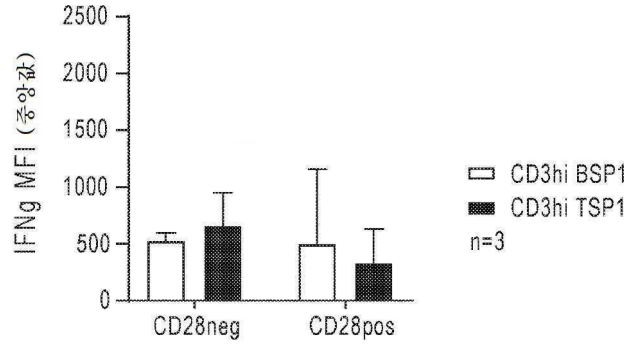

도면28b



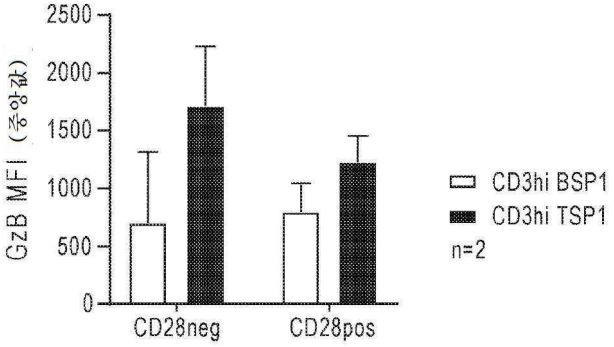
도면28c



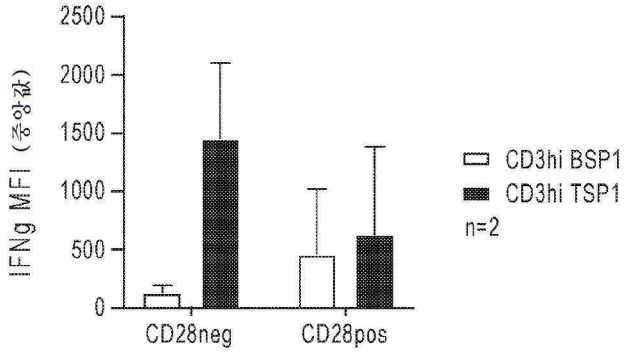

도면28d



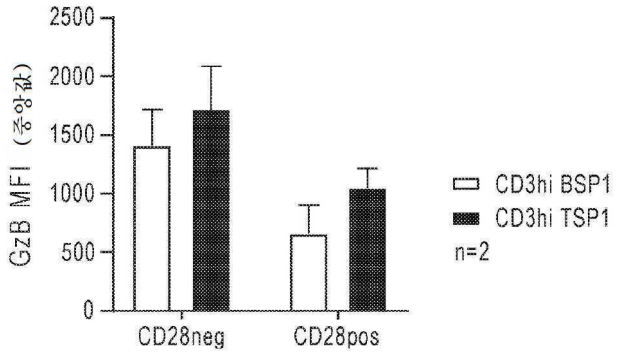

도면28e



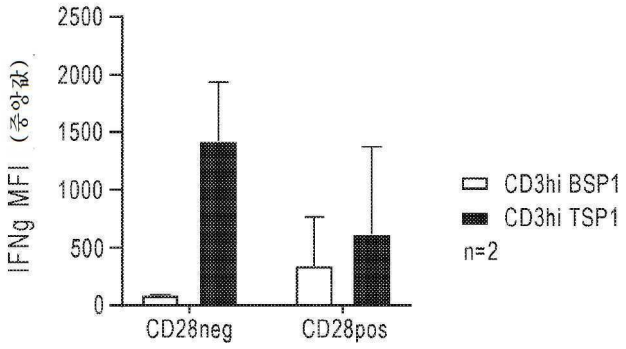

도면28f



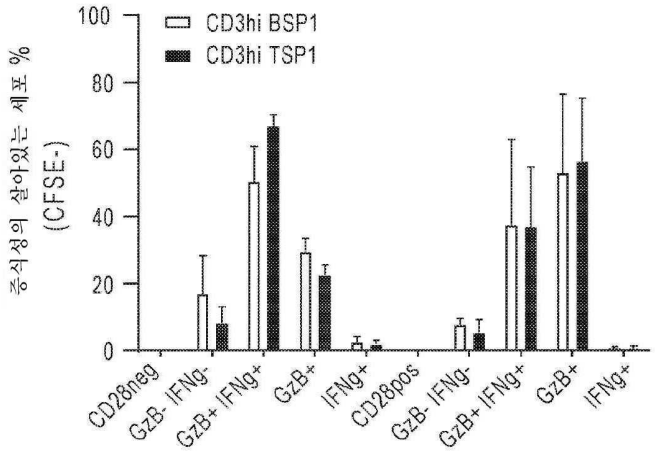
도면28g



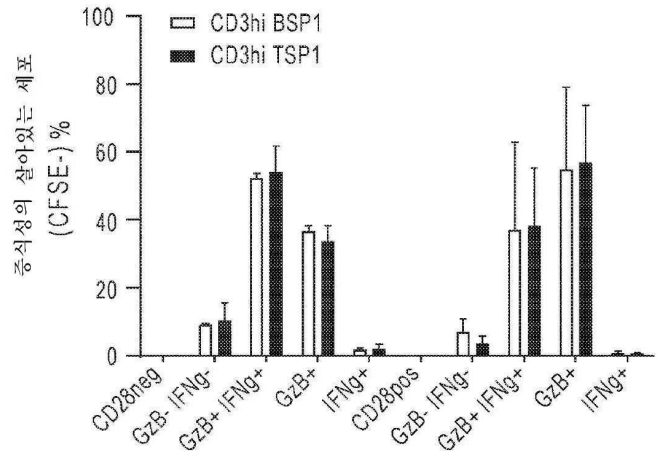

도면28h



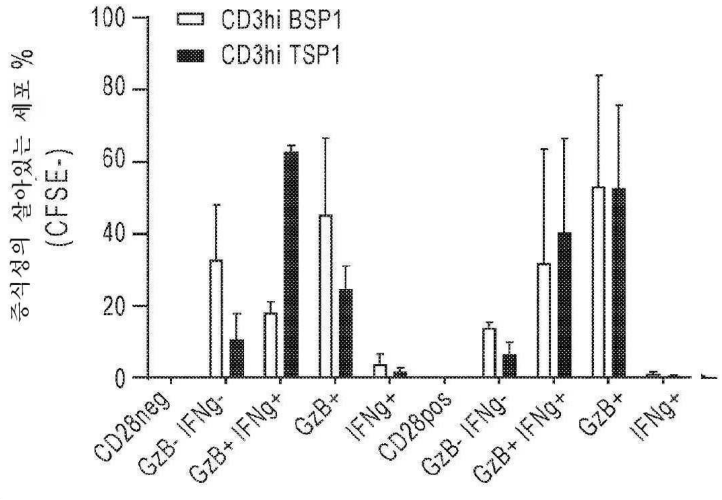

도면28i



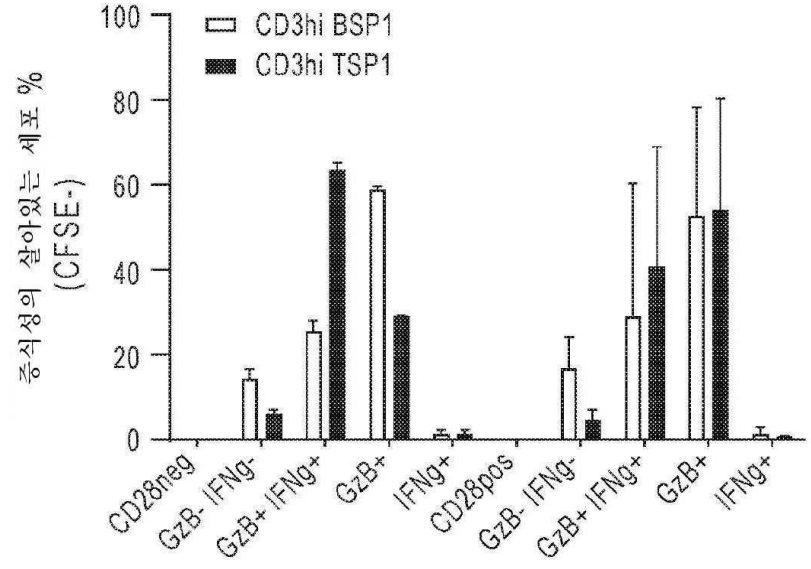
도면28j



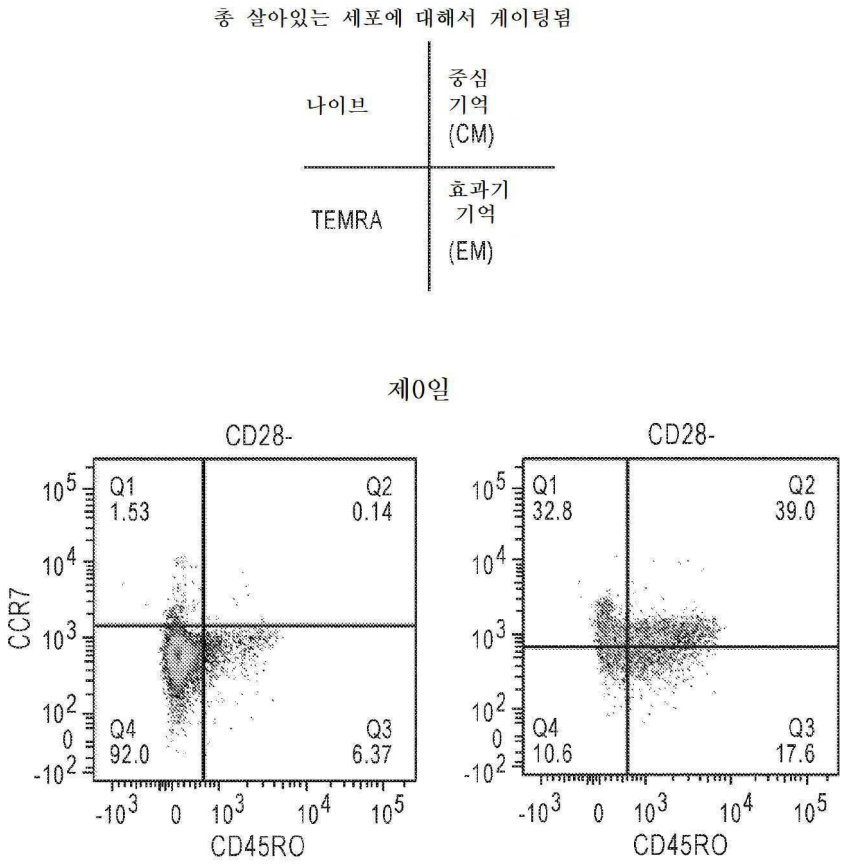

도면28k



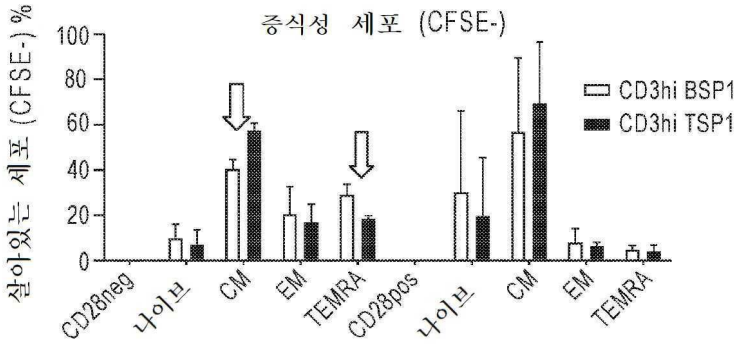

도면28l



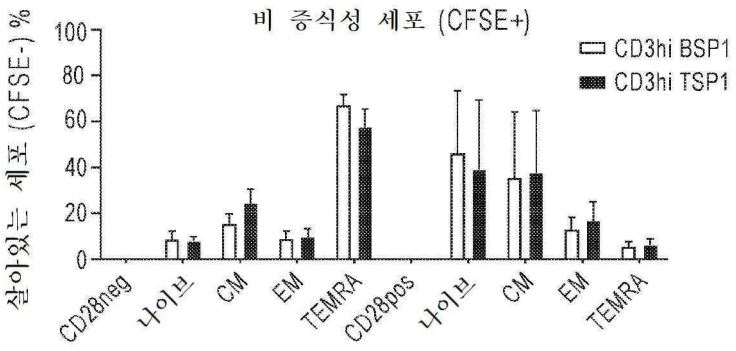
도면29a


총 살아있는 세포에 대해서 게이팅됨
나이브
중심 기억 (CM)
TEMRA
효과기 기억 (EM)
제0일
CD28-
CD28-
CCR7
CD45RO
CD45RO
Q1 1.53
Q2 0.14
Q4 92.0
Q3 6.37
Q1 32.8
Q2 39.0
Q4 10.6
Q3 17.6

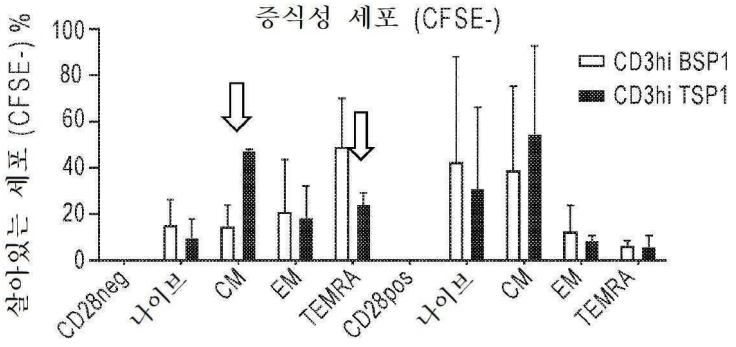
도면29b


증식성 세포 (CFSE-)
살아있는 세포 (CFSE-) %
CD3hi BSP1
CD3hi TSP1
CD28neg
나이브
CM
EM
TEMRA
CD28pos
나이브
CM
EM
TEMRA

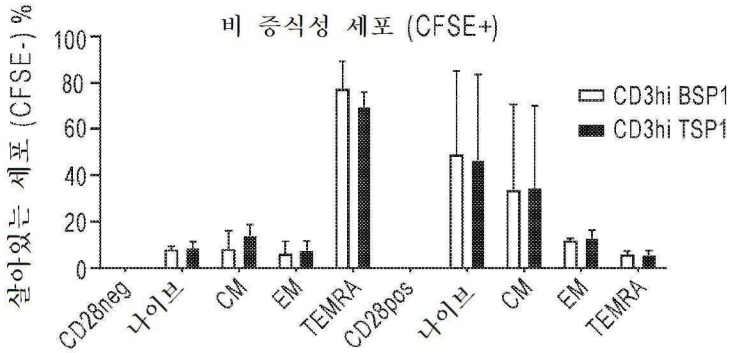
도면29c



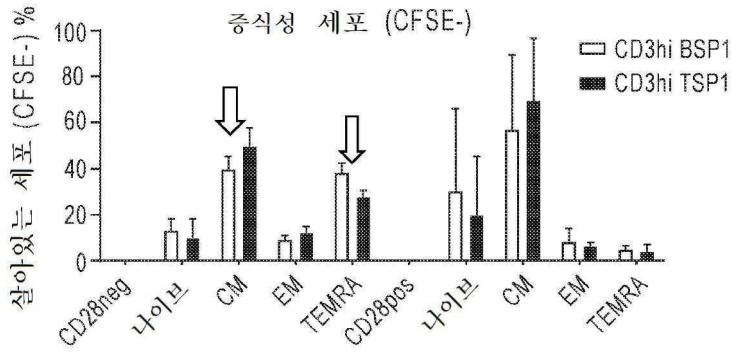

도면29d



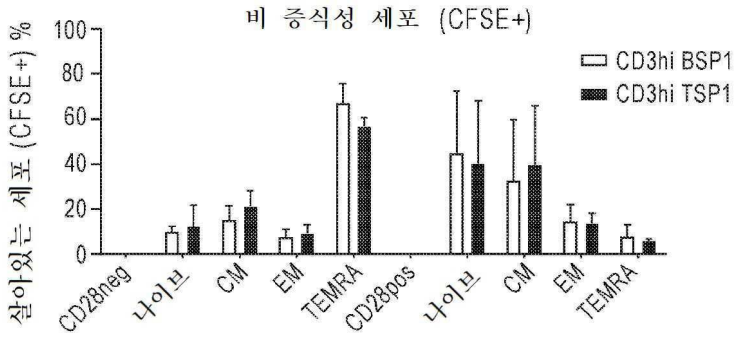

도면29e



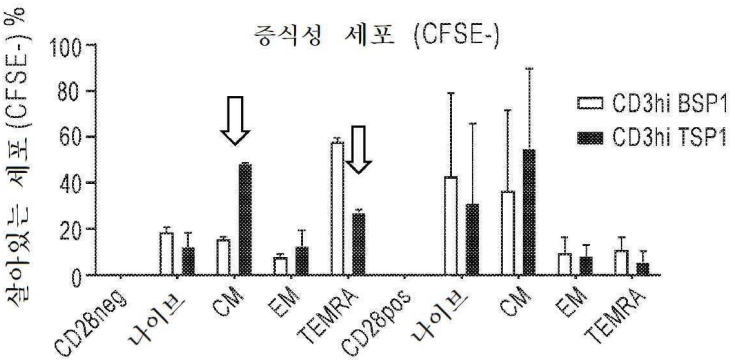
도면29f



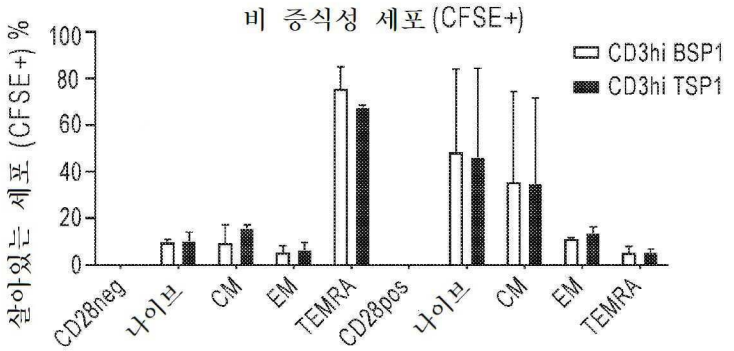

도면29g



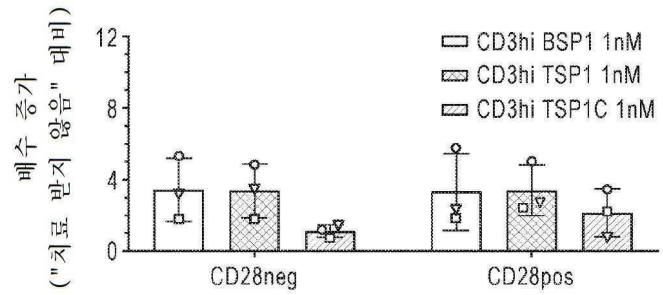

도면29h



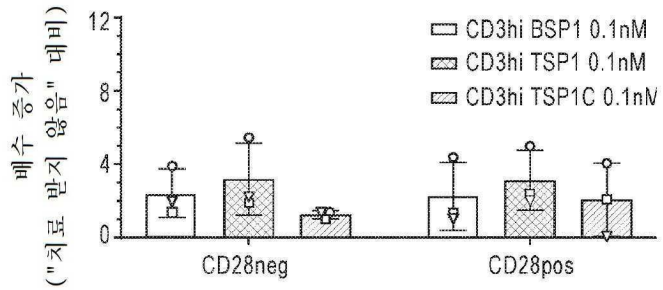

도면29i



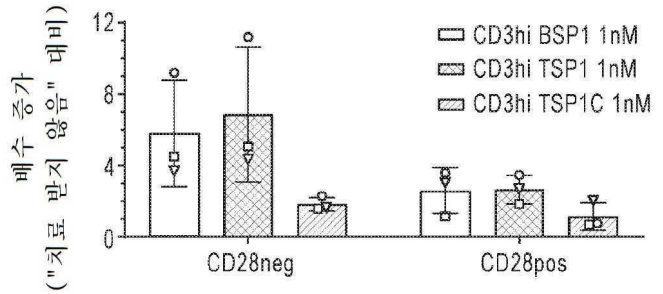
도면30a



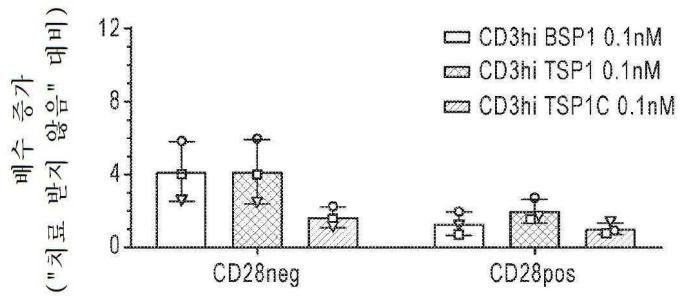

도면30b



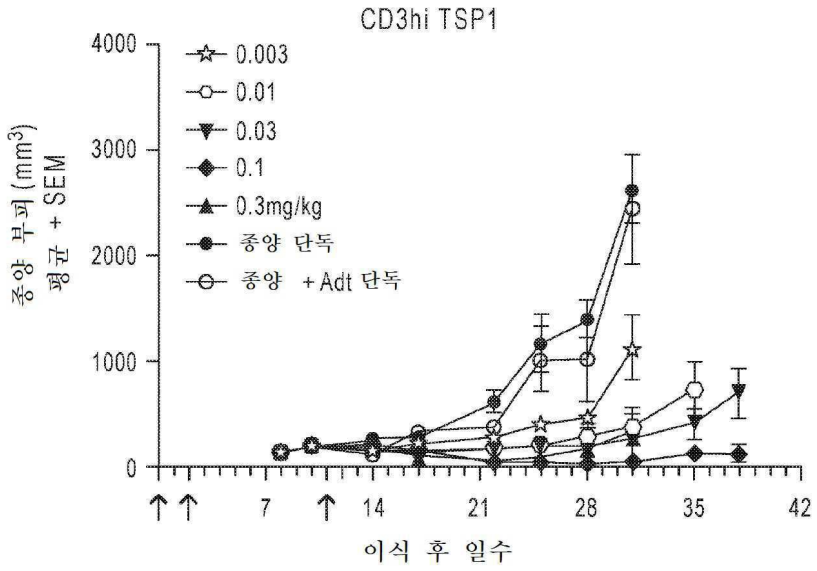

도면30c



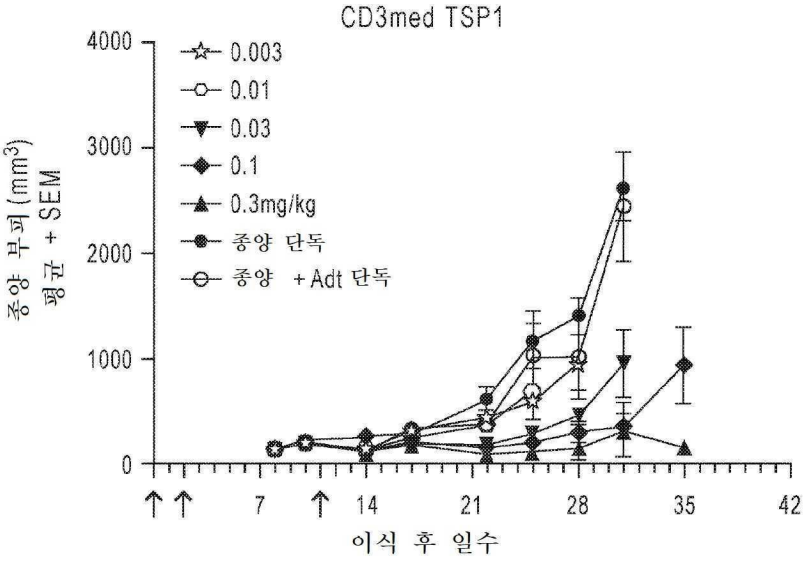

도면30d



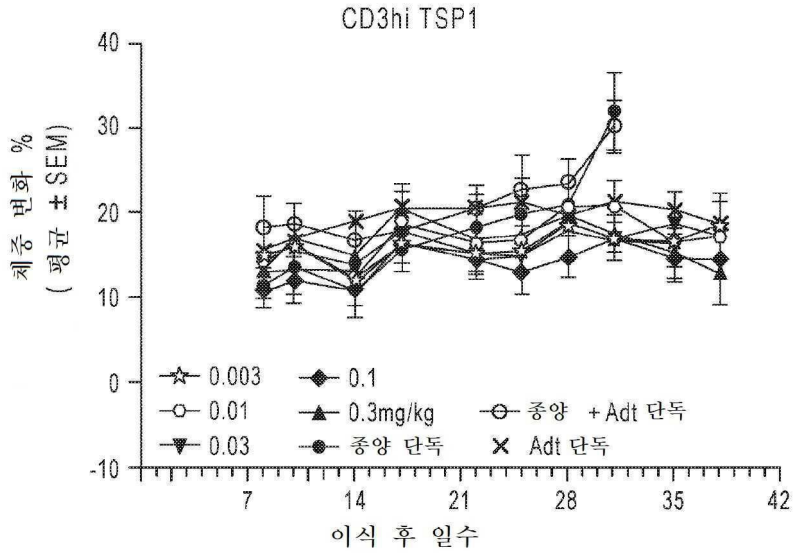
도면31a


CD3hi TSP1
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3mg/kg
종양 단독
종양 +Adt 단독
종양 부피 (mm3) 평균 + SEM
이식 후 일수

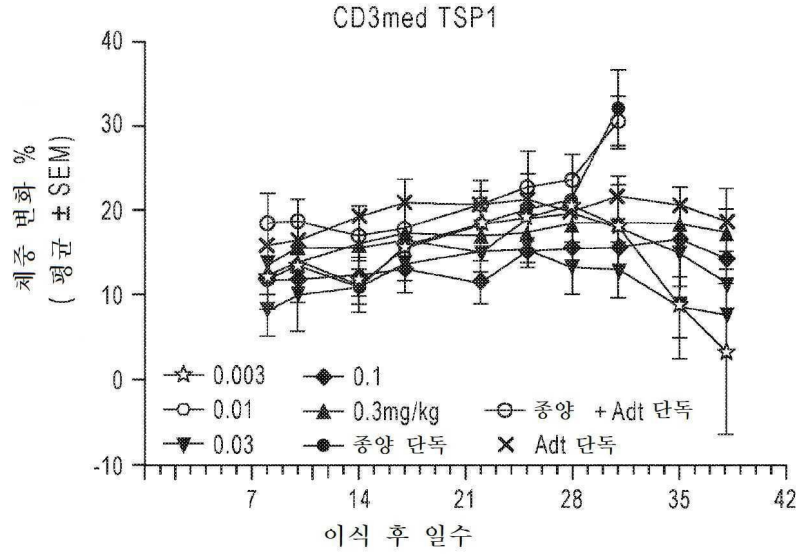
도면31b


CD3med TSP1
0.003
0.01
0.03
0.1
0.3mg/kg
종양 단독
종양 +Adt 단독
종양 부피 (mm3) 평균 + SEM
이식 후 일수

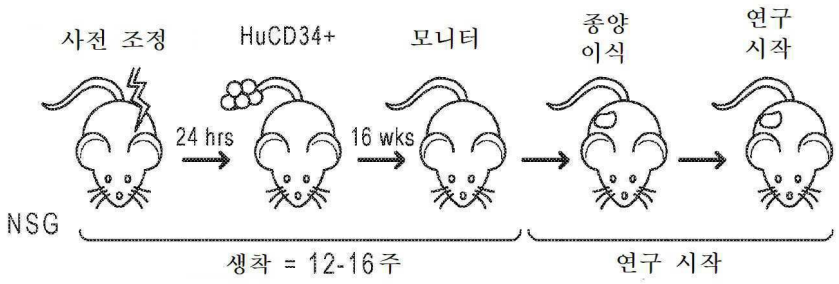
도면32a



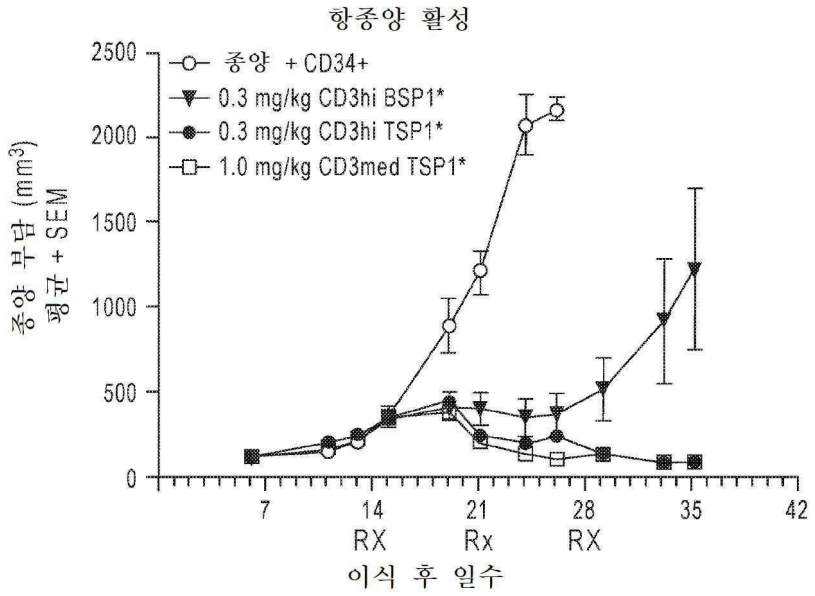

도면32b



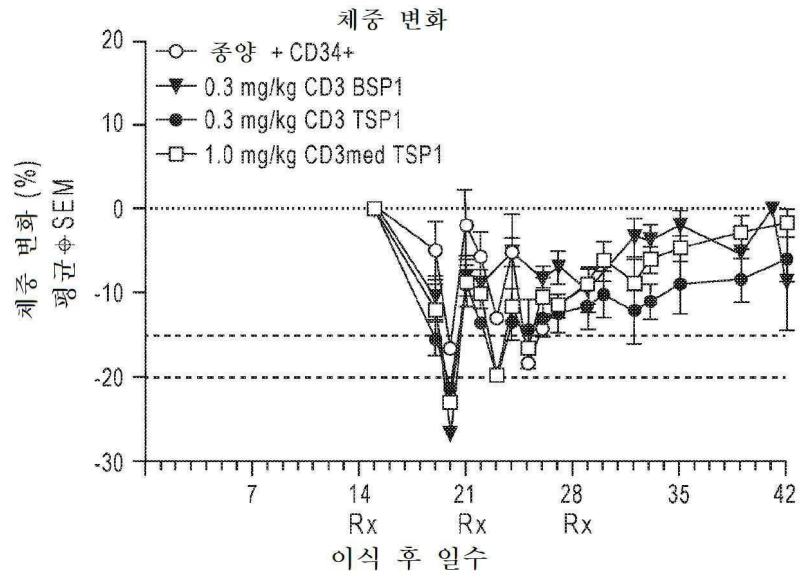

도면33



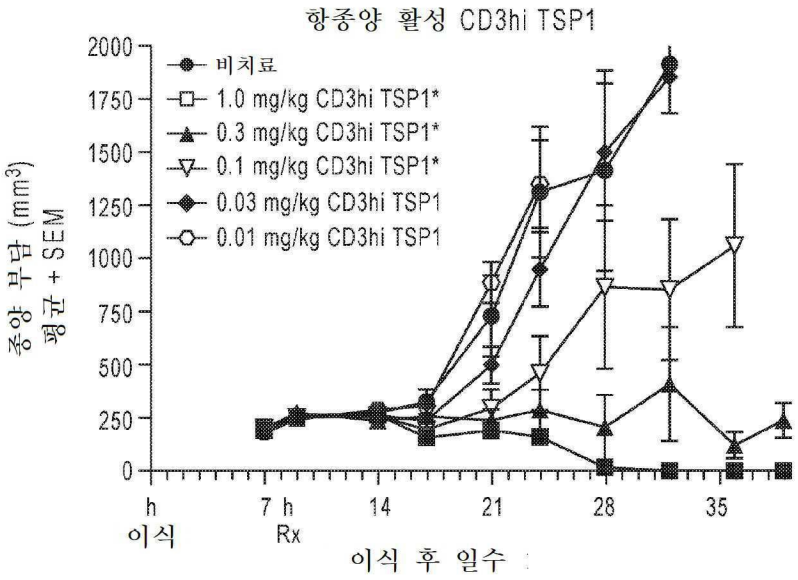
도면34a


항종양 활성
종양 + CD34+
0.3 mg/kg CD3hi BSP1*
0.3 mg/kg CD3hi TSP1*
1.0 mg/kg CD3med TSP1*
종양 부담 (mm3) 평균 + SEM
2500
2000
1500
1000
500
0
7
14
21
28
35
42
RX
Rx
RX
이식 후 일수

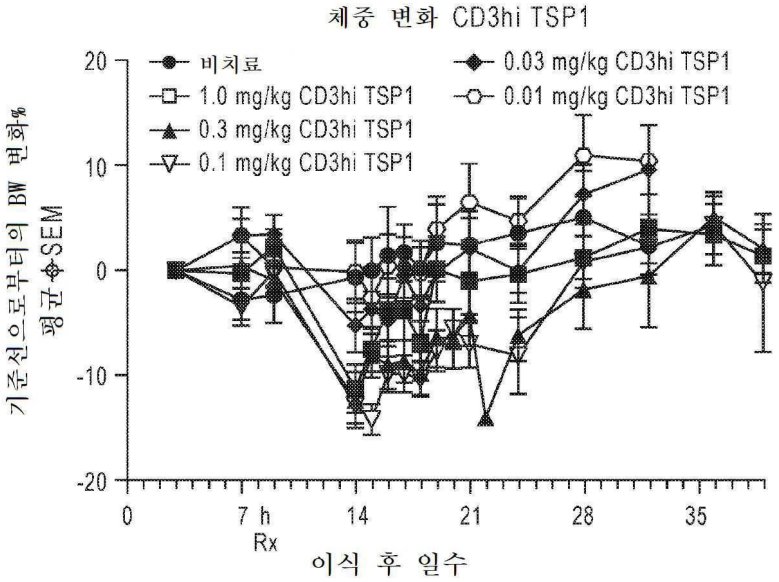
도면34b


체중 변화
종양 + CD34+
0.3 mg/kg CD3 BSP1
0.3 mg/kg CD3 TSP1
1.0 mg/kg CD3med TSP1
체중 변화 (%) 평균±SEM
20
10
0
-10
-20
-30
7
14
21
28
35
42
Rx
Rx
Rx
이식 후 일수

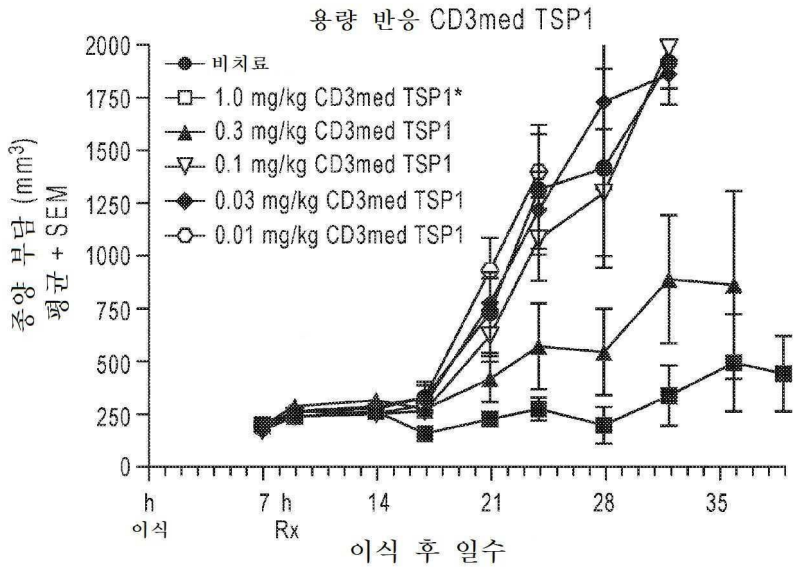
도면35a


항종양 활성 CD3hi TSP1
종양 부담 (mm3)
평균 + SEM
비치료
1.0 mg/kg CD3hi TSP1*
0.3 mg/kg CD3hi TSP1*
0.1 mg/kg CD3hi TSP1*
0.03 mg/kg CD3hi TSP1
0.01 mg/kg CD3hi TSP1
2000
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
h
이식
7 h
Rx
14
21
28
35
이식 후 일수

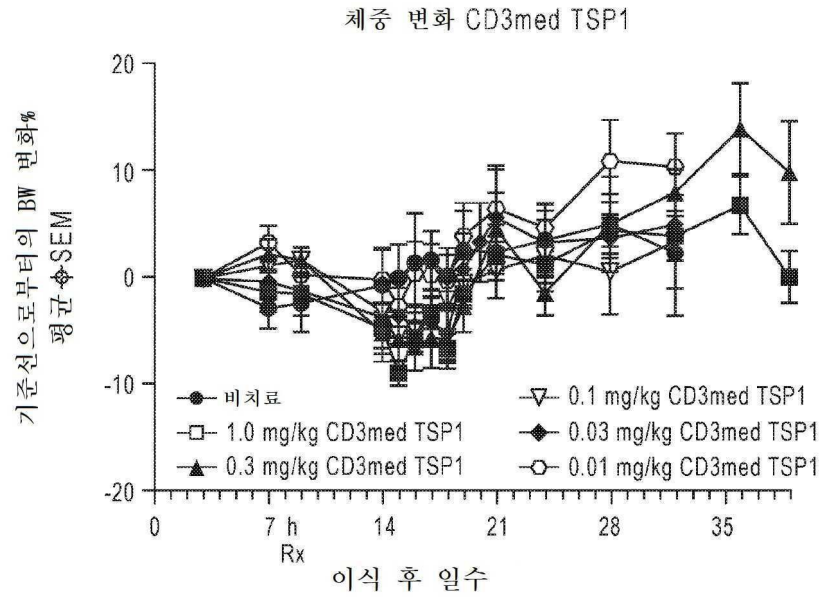
도면35b


체중 변화 CD3hi TSP1
기준선으로부터의 BW 변화%
평균±SEM
비치료
1.0 mg/kg CD3hi TSP1
0.3 mg/kg CD3hi TSP1
0.1 mg/kg CD3hi TSP1
0.03 mg/kg CD3hi TSP1
0.01 mg/kg CD3hi TSP1
20
10
0
-10
-20
0
7 h
Rx
14
21
28
35
이식 후 일수

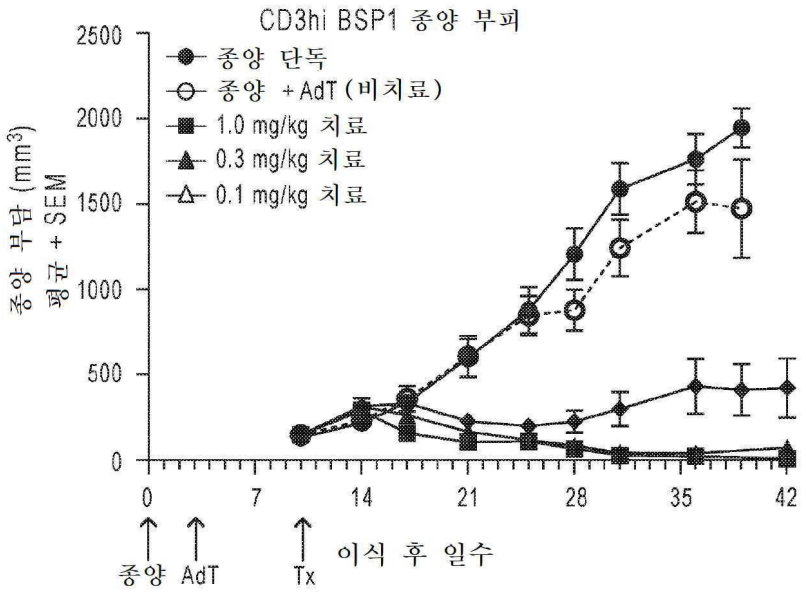
도면35c


용량 반응 CD3med TSP1
종양 부담 (mm3)
평균 + SEM
비치료
1.0 mg/kg CD3med TSP1*
0.3 mg/kg CD3med TSP1
0.1 mg/kg CD3med TSP1
0.03 mg/kg CD3med TSP1
0.01 mg/kg CD3med TSP1
2000
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
h
이식
7 h
Rx
14
21
28
35
이식 후 일수

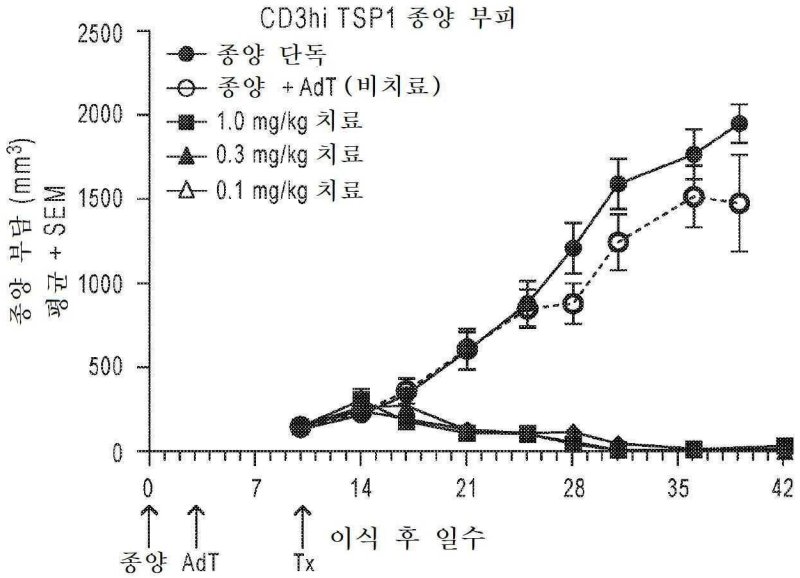
도면35d


체중 변화 CD3med TSP1
기준선으로부터의 BW 변화%
평균±SEM
20
10
0
-10
-20
비치료
1.0 mg/kg CD3med TSP1
0.3 mg/kg CD3med TSP1
0.1 mg/kg CD3med TSP1
0.03 mg/kg CD3med TSP1
0.01 mg/kg CD3med TSP1
0
7 h
Rx
14
21
28
35
이식 후 일수

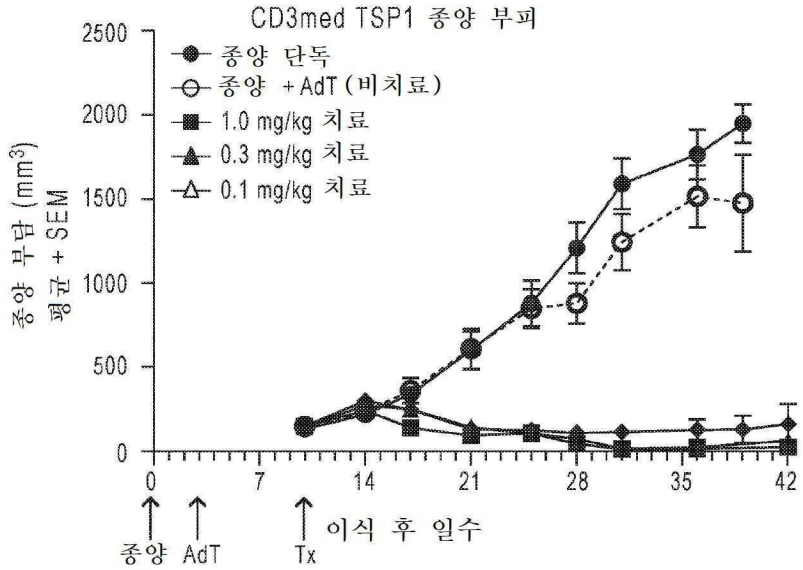
도면36a


CD3hi BSP1 종양 부피
종양 단독
종양 +AdT (비치료)
1.0 mg/kg 치료
0.3 mg/kg 치료
0.1 mg/kg 치료
종양 부담 (mm3)
평균 + SEM
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
종양
AdT
Tx
이식 후 일수

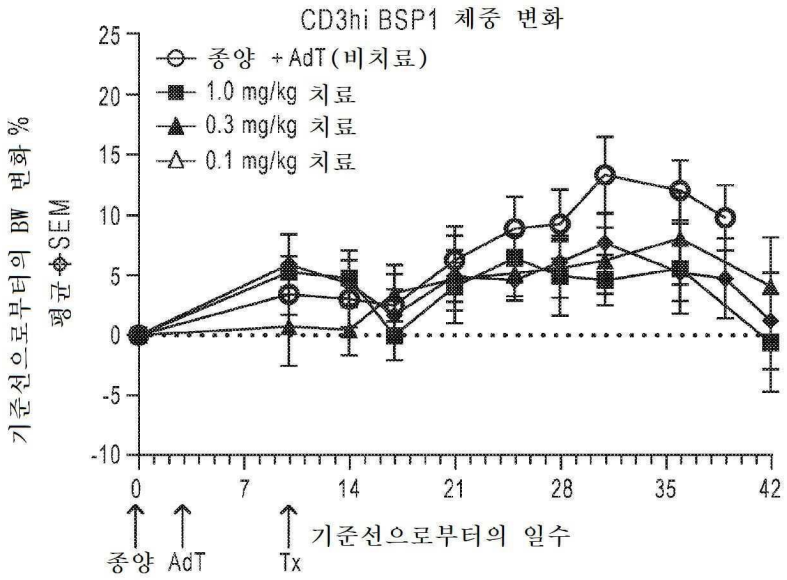
도면36b


CD3hi TSP1 종양 부피
종양 단독
종양 +AdT (비치료)
1.0 mg/kg 치료
0.3 mg/kg 치료
0.1 mg/kg 치료
종양 부담 (mm3)
평균 + SEM
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
종양
AdT
Tx
이식 후 일수

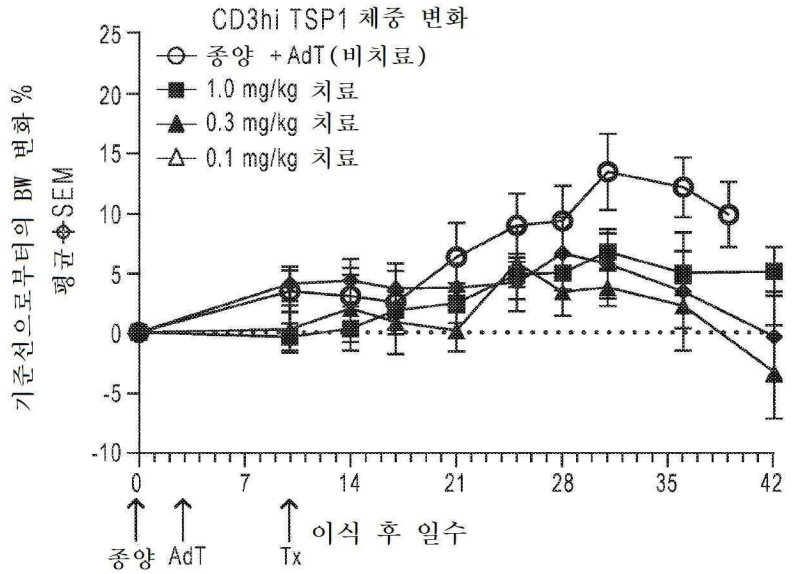
도면36c


CD3med TSP1 종양 부피
종양 단독
종양 +AdT(비치료)
1.0 mg/kg 치료
0.3 mg/kg 치료
0.1 mg/kg 치료
종양 부담 (mm³)
평균 + SEM
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
종양
AdT
Tx
이식 후 일수

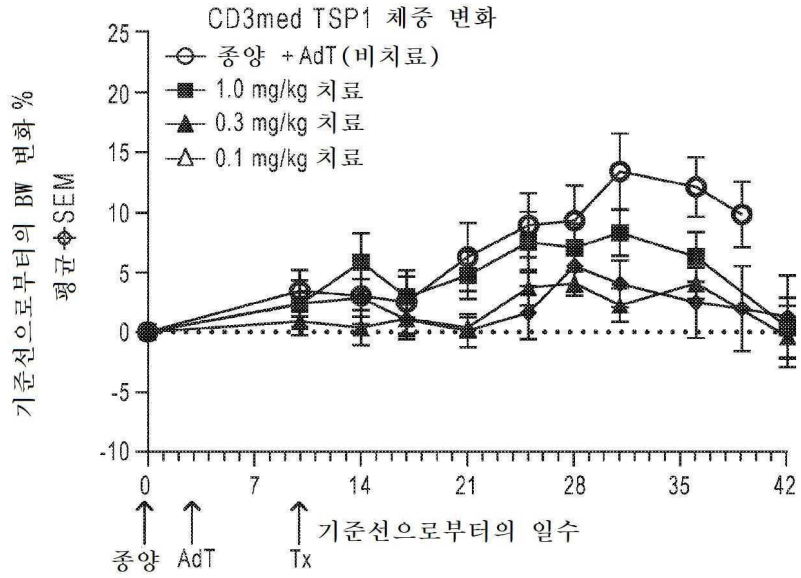
도면37a


CD3hi BSP1 체중 변화
종양 +AdT(비치료)
1.0 mg/kg 치료
0.3 mg/kg 치료
0.1 mg/kg 치료
기준선으로부터의 BW 변화 %
평균 ±SEM
25
20
15
10
5
0
-5
-10
0
7
14
21
28
35
42
종양
AdT
Tx
기준선으로부터의 일수

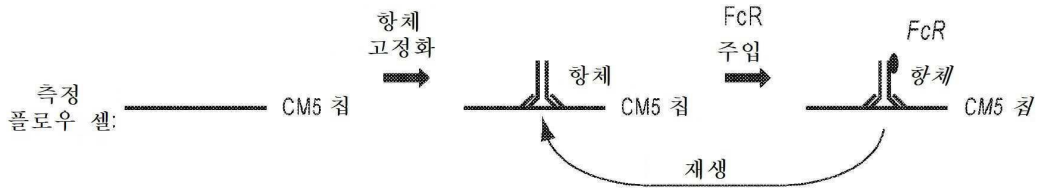
도면37b



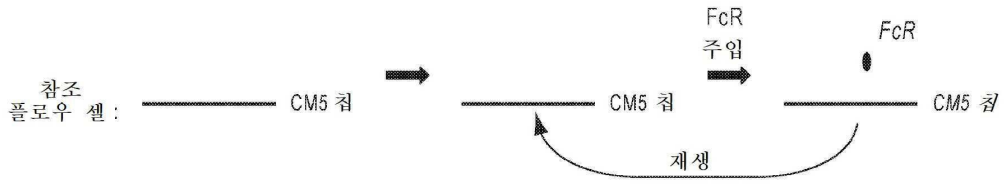

도면37c



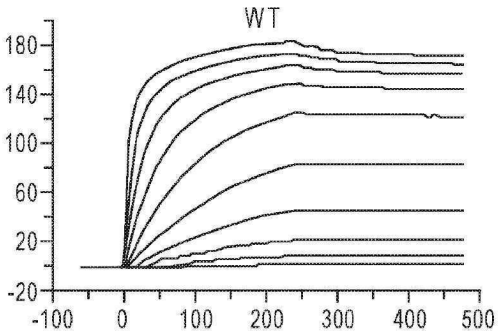

도면38a



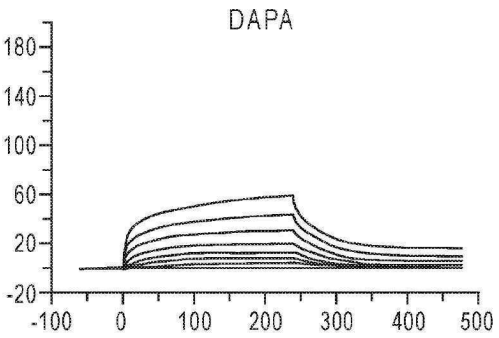
도면38b



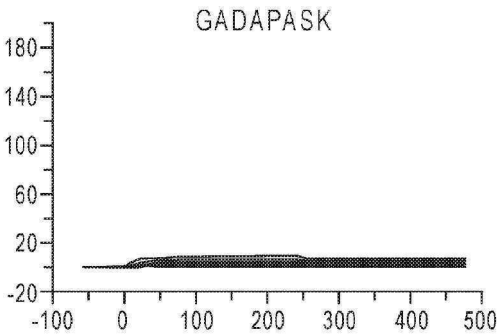

도면39aa



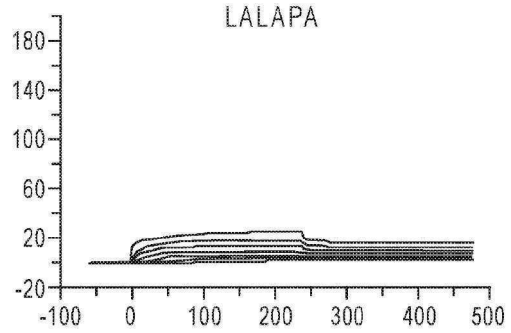

도면39ab



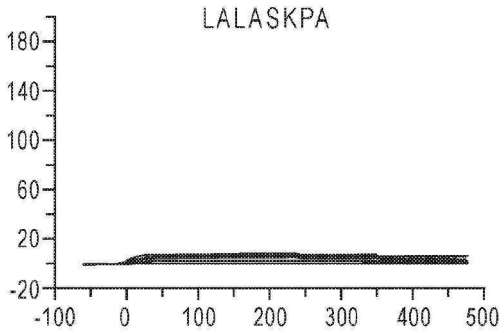

도면39ac



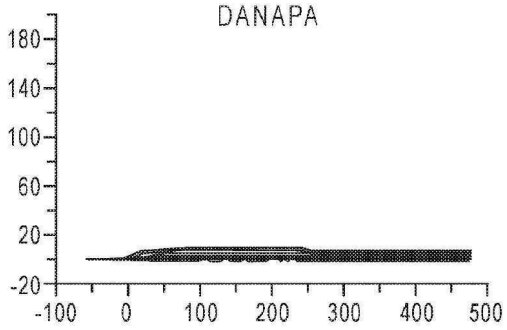
도면39ad



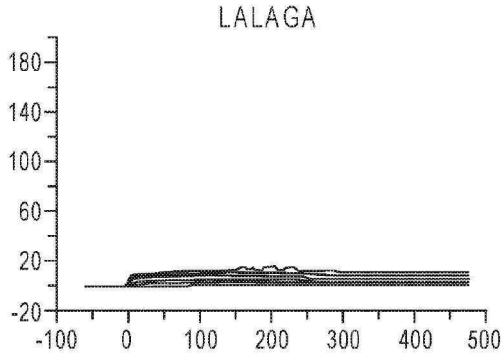

도면39ae



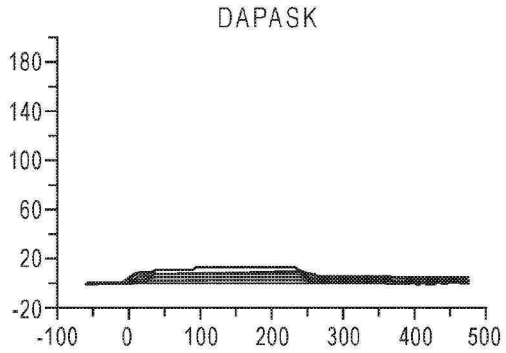

도면39af



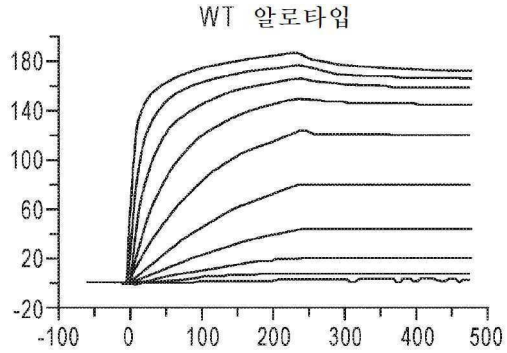

도면39ag



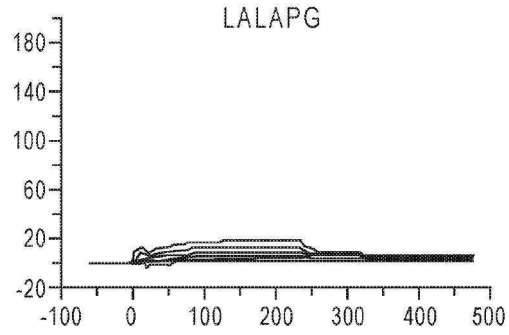
도면39ah



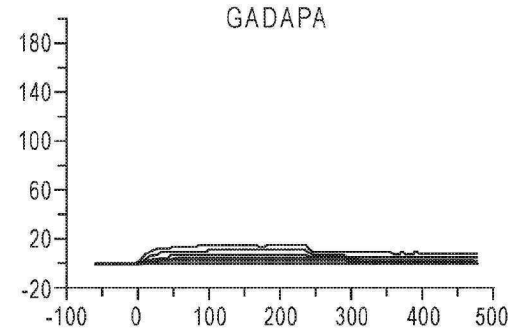

도면39ai



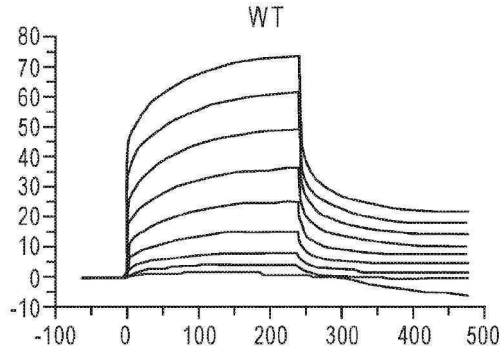

도면39aj



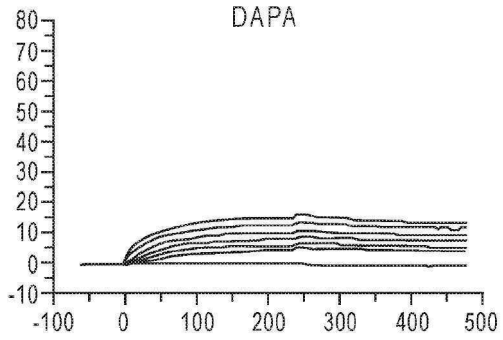

도면39ak



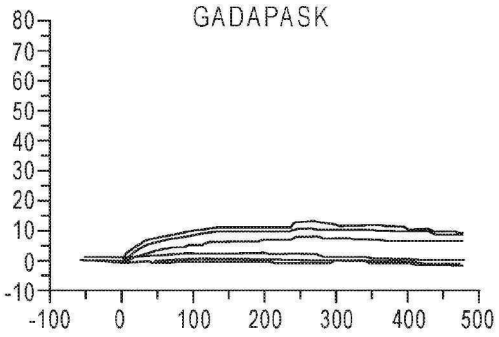
도면39ba



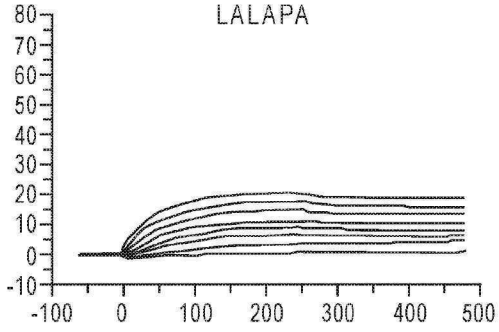

도면39bb



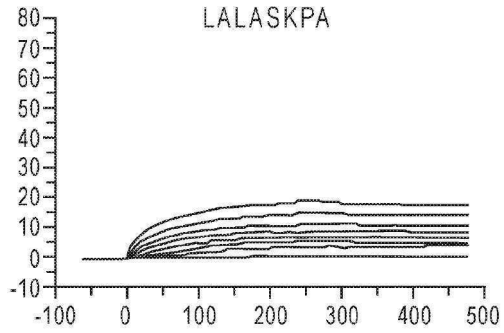

도면39bc



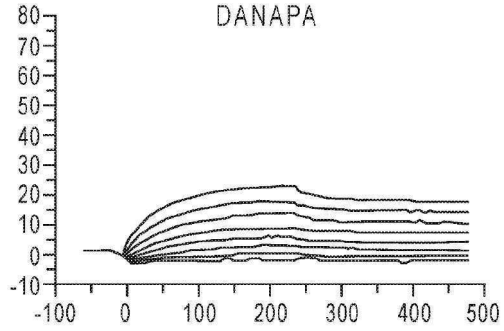

도면39bd



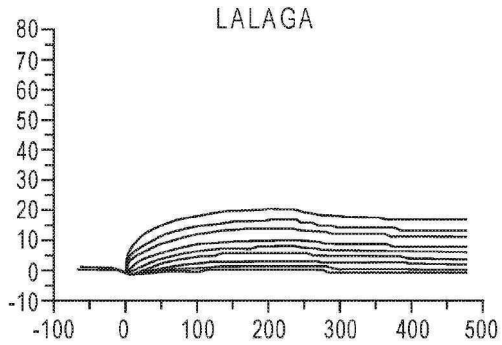
도면39be



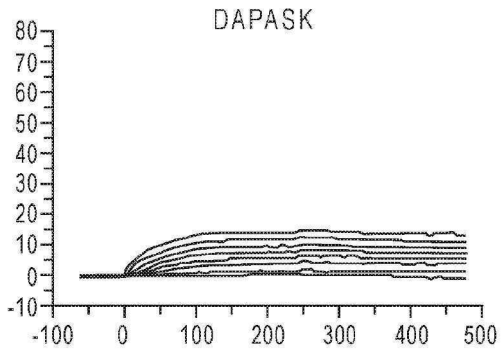

도면39bf



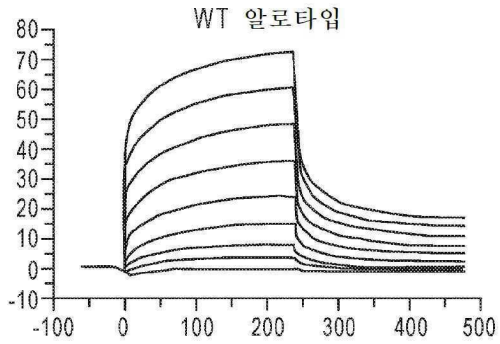

도면39bg



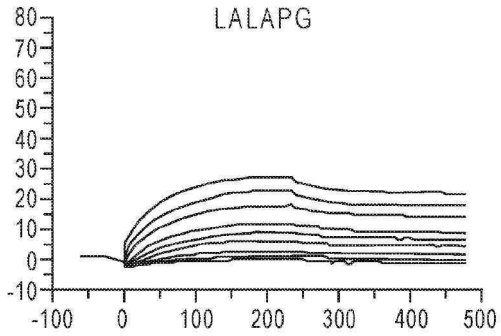

도면39bh



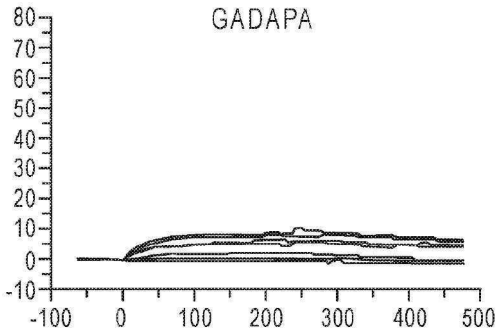
도면39bi



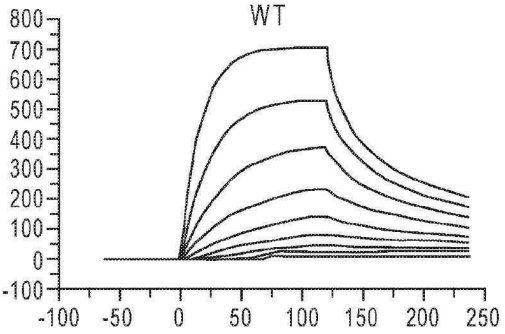

도면39bj



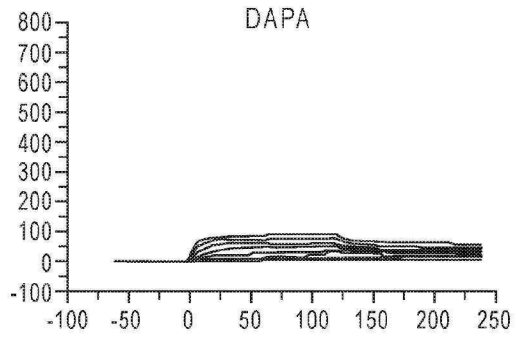

도면39bk



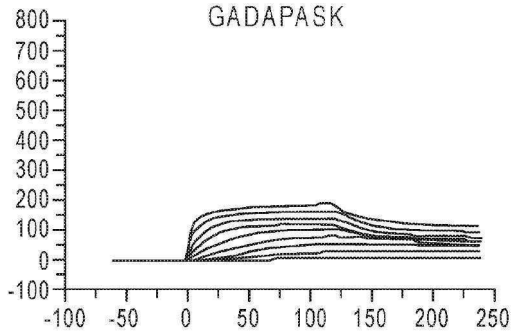

도면39ca



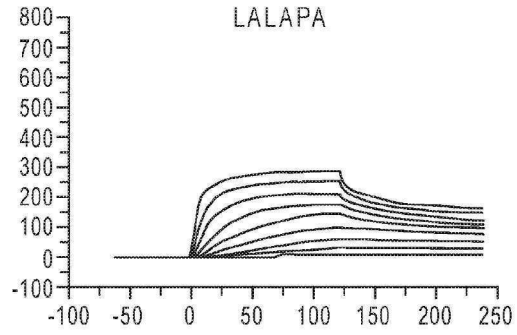
도면39cb



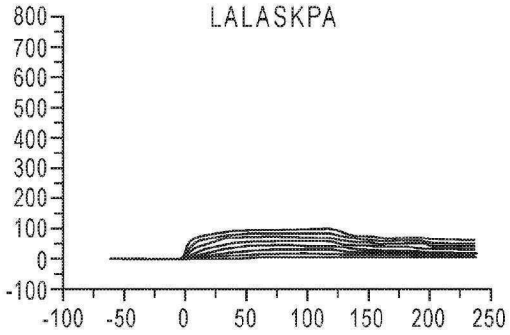

도면39cc



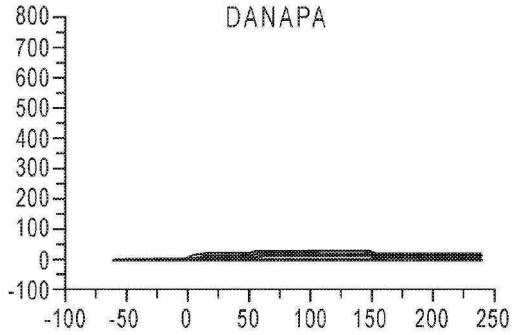

도면39cd



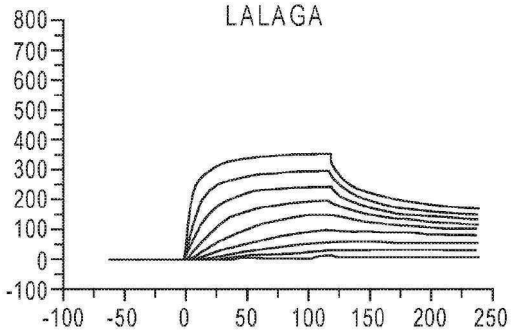

도면39ce



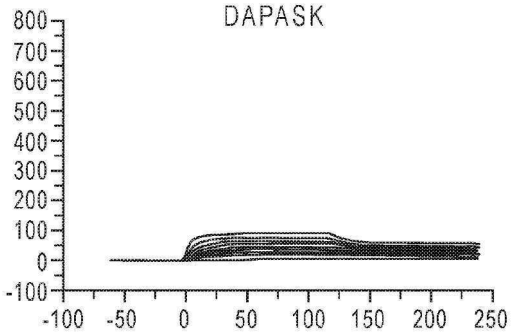
도면39cf



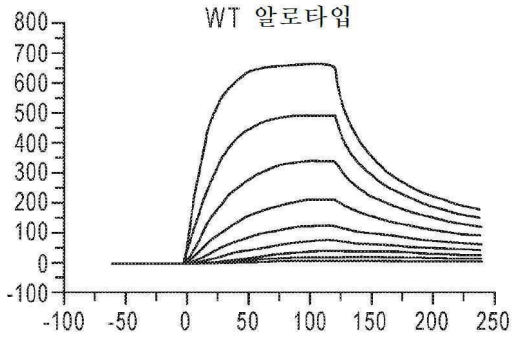

도면39cg



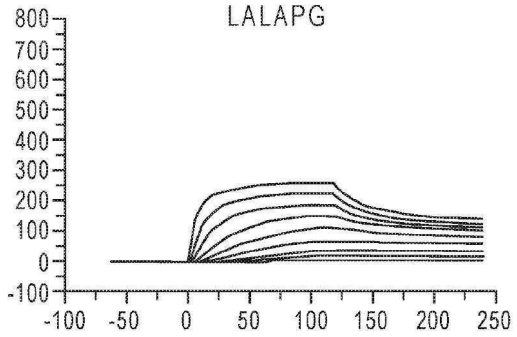

도면39ch



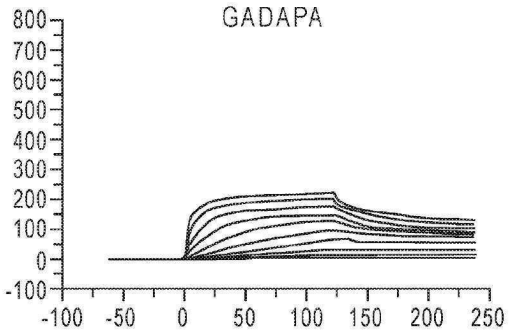

도면39ci



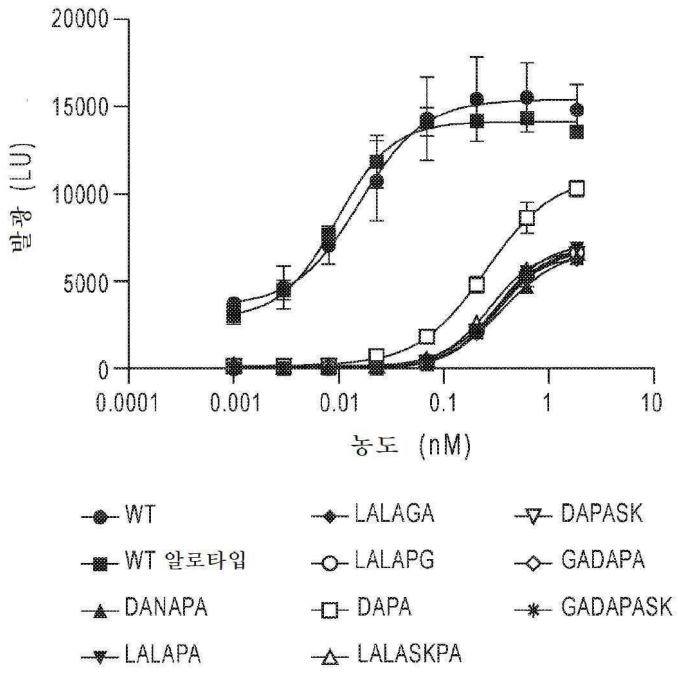
도면39cj



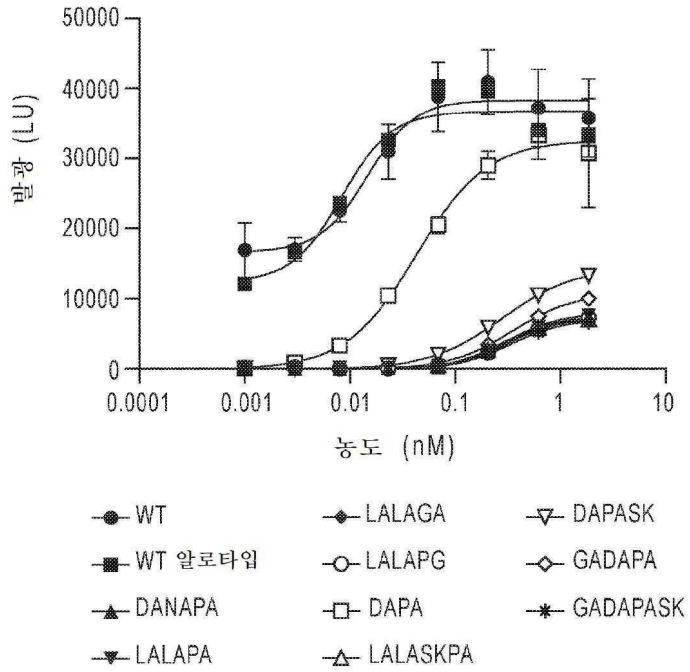

도면39ck



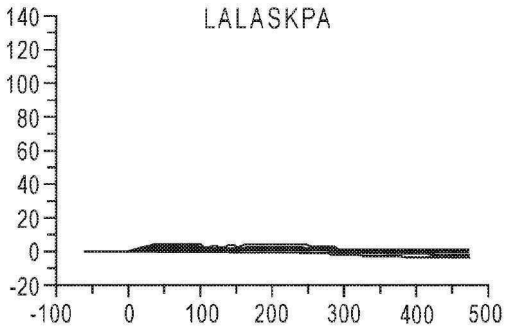

도면40a



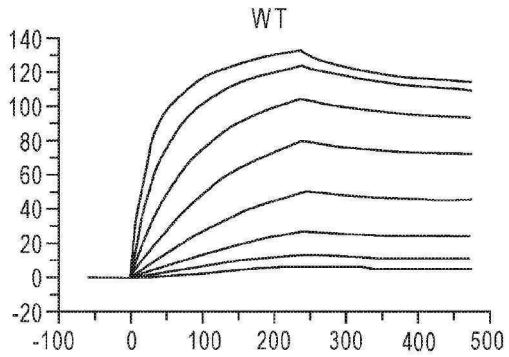
도면40b



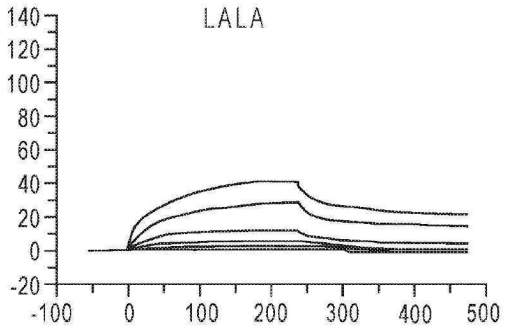

도면41a



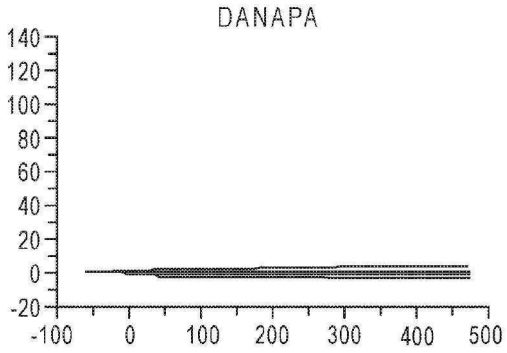

도면41b



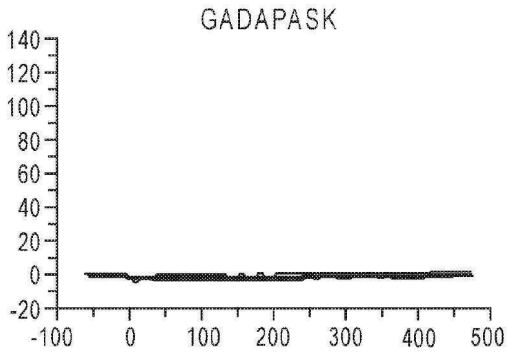
도면41c



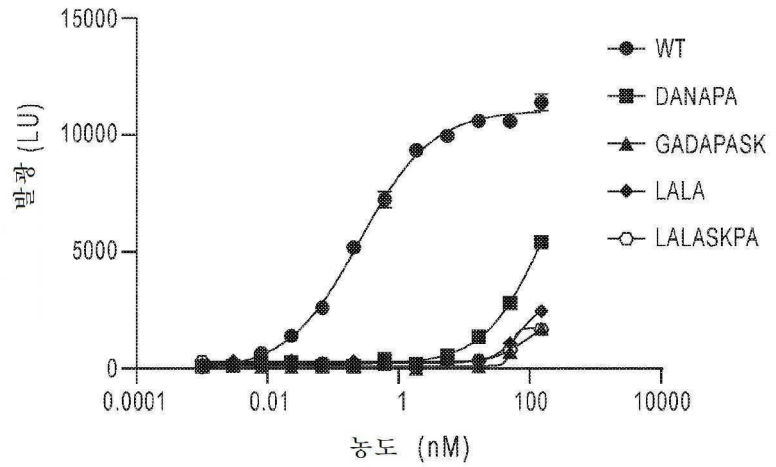

도면41d




도면41e



도면42




서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

<120> CD19 BINDING MOLECULES AND USES THEREOF

<130> NOV-014WO

<140><141><150> 63/147,501

<151> 2021-02-09

<150> 63/114,371

<151> 2020-11-16

<150> 63/110,490

<151> 2020-11-06

<150> 63/110,501

<151> 2020-11-06

<160> 1168

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Ile Gln

1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 2

Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3

Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 4

Thr Tyr Trp Ile Gln

1 5

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 5

Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 6

Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 7

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

1 5

<210> 8

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 8

Tyr Pro Gly Asp Ala Asp

1 5

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 9

Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 10

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp

1 5

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 11

Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr

1 5

<210> 12

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 12

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 13

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 14

Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 15

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 16

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu Tyr Thr

1 5 10

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 17

Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 18

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 19

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu Tyr Thr

1 5 10

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 20

Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

1 5

<210> 21

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 21

Trp Ala Ser

1

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 22

Tyr Ala Asn Phe Pro Leu Tyr

1 5

<210> 23

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 23

Gln Asp Val Gly Thr Ala

1 5

<210> 24

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

Trp Ala Ser

1

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu Tyr Thr

1 5 10

<210> 26

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 26

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 27

<211

> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 27

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp Met Asn
1 5 10

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 28

Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 29

Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 30

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 30

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 31

Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 32
Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 33
Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
1 5
<210> 34
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 34
His Pro Ser Asp Ser Glu
1 5

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 35

Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 36

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 37

Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile

1 5

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 38

Ser Arg Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 39

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 39

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

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

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

Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ile Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 40

Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 41

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 42

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 43

Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 44

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 45

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 46

Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

1 5

<210> 47

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

Trp Ala Ser

1

<210> 48

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 48

Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr

1 5

<210> 49

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

Gln Asp Val Gly Thr Ala

1 5

<210> 50

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

Trp Ala Ser

1

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 53

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 53

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 54

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic 6xHis tag"

<400> 54

His His His His His His
1 5

<210> 55

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 55

Cys Pro Pro Cys

1

<210> 56

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 56

Ser Pro Pro Ser

1

<210> 57

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro

1 5 10 15

Ser Pro Ser

<210> 58

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Val Pro Pro Pro Pro Pro

1 5

<210> 59

<211> 58

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala Gln Pro Gln
1 5 10 15

Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala Thr Thr Arg
20 25 30

Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys Glu Lys Glu
35 40 45

Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro
50 55

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 61

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 62

<211> 62

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu

35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

50 55 60

<210> 63

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro

1 5 10

<210> 64

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 65

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 65

Cys Pro Ser Cys

1

<210> 66

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 66

Cys Pro Arg Cys

1

<210> 67

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 67

Ser Pro Pro Cys

1

<210> 68

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 68

Cys Pro Pro Ser

1

<210> 69

<211> 8

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 69

Asp Lys Thr His Thr Cys Ala Ala

1 5

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 70

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10

<210> 71

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 71

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro Ala

<210> 72

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 72

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25

<210> 73

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr Leu
1 5 10 15

Tyr Asn Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala Gly Thr Cys Tyr
20 25 30

<210> 74

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 74

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Gly Lys Pro Thr His
1 5 10 15

Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
20 25 30

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 75

Asp Lys Thr His Thr Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

<210> 76

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 76

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp

1 5 10 15

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala

20 25

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 77

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Ser Cys Pro Ala

1 5 10

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments"

<400> 78

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 79

Ala Asp Ala Ala Pro

1 5

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 80

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro

1 5 10

<210> 81

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 81

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

1 5 10

<210> 82

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 82

Ala Lys Thr Thr Ala Pro

1 5

<210> 83

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 83

Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro

1 5 10

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 84

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg

1 5 10 15

Val

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly

1 5

<210> 86

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 86

Ala Lys Thr Thr Pro Pro

1 5

<210> 87

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 87

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

1 5 10

<210> 88

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 88

Ala Ser Thr Lys Gly Pro

1 5

<210> 89

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 89

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

1 5 10

<210> 90

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 90

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

1 5 10 15

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

20 25

<210> 91

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 91

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr

1 5 10

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 92

Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser

1 5 10 15

<210> 93

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 93

Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly Glu Gly Glu Ser Gly

1 5 10 15

Glu Gly Glu Ser

20

<210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 94

Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 95

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

Gly Glu Asn Lys Val Glu Tyr Ala Pro Ala Leu Met Ala Leu Ser

1 5 10 15

<210> 96

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 96

Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Ser

1 5 10 15

<210> 97

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 97

Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 98

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 98

Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Glu Ser Gly Gly Gly Glu Ser

1 5 10 15

<210> 99

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> SITE

<222> (1)..(50)

<223> /note="This sequence may encompass 1-10 'Gly Gly Gly Gly Ser' repeating units"

<400> 99

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser

50

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 100

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 101

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 101

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 102

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 102

Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Gly Lys Ser

1 5 10 15

<210> 103

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 103

Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 104

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 104

Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser Gly Gly Lys Gly Ser

1 5 10 15

<210> 105

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 105

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 106

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 107

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 107

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 108

Gly His Glu Ala Ala Ala Val Met Gln Val Gln Tyr Pro Ala Ser

1 5 10 15

<210> 109

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 109

Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser Gly Lys Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 110

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 110

Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser

1 5 10 15

<210> 111

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 111

Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly Lys Gly Lys Ser Gly

1 5 10 15

Lys Gly Lys Ser

20

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 112

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

<210> 113

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 113

Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly

1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser

20

<210> 114

<211

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 114

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

1 5 10 15

<210> 115

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 115

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe

1 5 10

<210> 116

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 116

Ile Arg Pro Arg Ala Ile Gly Gly Ser Lys Pro Arg Val Ala

1 5 10

<210> 117

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 117

Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser

1 5 10 15

Leu Asp

<210> 118

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 118

Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg

1 5 10 15

<210> 119

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 119

Gln Pro Lys Ala Ala Pro

1 5

<210> 120

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 120

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

1 5 10

<210> 121

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 121

Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 122

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 122

Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ser

1 5 10

<

210> 123

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 123

Arg Ala Asp Ala Ala Pro

1 5

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 124

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser

1 5

<210> 125

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 125
Ser Ala Lys Thr Thr Pro
1 5

<210> 126
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 126
Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala
1 5 10 15
Arg Val

<210> 127
<211> 10

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 127
Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 128
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 128

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

1 5 10

<210> 129

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 129

Thr Val Ala Ala Pro

1 5

<210> 130

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 130

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

1 5 10

<210> 131

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 131

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Thr Val Ala Ala

1 5 10 15

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

20

<210> 132

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 132

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 133

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 133

Pro Arg Gly Ala Ser Lys Ser Gly Ser Ala Ser Gln Thr Gly Ser Ala

1 5 10 15

Pro Gly Ser

<210> 134

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 134

Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Ala Gly

<210> 135

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 135

Gly Thr Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly

<210> 136

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 136

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

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

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 137

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 137

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn

100 105

<210> 138

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 138

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

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

85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120 125

<210> 139

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 139

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 140

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 140

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 141

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 141

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Thr Lys

100 105

<210> 142

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 142

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn
100 105

<210> 143

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 143

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val
50 55 60

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

<210> 144
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 144
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

<210> 145

<211> 118

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 145

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 Lys Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Met Gly Tyr Trp His Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 146

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 146

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

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

100 105
<210> 147
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 147
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala

100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 148
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

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

85 90 95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 149
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 149

Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 150

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 150

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe
85 90 95
Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 151
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 151
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 152

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120 125

<210> 153

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 153

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

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

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 154

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 154

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

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

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 155
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 155
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 156

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 156

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 157

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 157

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

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

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

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
210 215 220
Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240
Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 158

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 158

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 159

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 159

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

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

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

<210> 160

<211> 125

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 160

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

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

Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 161
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 161

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

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

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 162
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 162

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 163

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 163

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

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

<210> 164
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 164
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 165

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 165

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 166

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 166

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

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

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

<210> 167

<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 167
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly Ala
65 70 75 80

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

<210>
168
<211> 101
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 168
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

<210> 169
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 169

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 170

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 170

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Phe Ser
115 120

<210> 171
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 171
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

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

Thr Phe Ala Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 172

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 172

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 173

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 173

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

1 5 10 15

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

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

<210> 174
<211> 254
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 174
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
180 185 190
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
210 215 220
Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 175
<211> 254
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 175
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 176

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 176

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 177

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 177

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

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

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125
Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140
Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175
Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205
Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240
Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 178

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 178

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 179

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 179

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 180

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 180

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 181

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr

165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg

180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg

195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly

210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser

225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

245 250

<210> 182

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 182

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 183

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 183

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

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

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

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

245 250

<210> 184

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 184

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 185

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 185

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Lys Pro
115 120 125

Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Ile Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 186

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 186

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val
130 135 140

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190
Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp
210 215 220
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe
225 230 235 240
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser His His His His His
245 250 255
His

<210> 187
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 187
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110
Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 188

<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 188
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Ser
20 25 30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105
<210>
189
<211> 254
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 189

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

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

Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140
Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145                 150                 155                 160
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
                165                 170                 175

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

225 230 235 240

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 190

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 190

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 191

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 191

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

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

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

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245 250

<210> 192
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
<400> 192
Arg Tyr Thr Met His
1 5

<210> 193
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 193
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 194
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 194
Thr Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 195

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 195

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn

1 5 10

<210> 196

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 196

Ser Tyr Thr Met His

1 5

<210> 197

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 197

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 198

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 198

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 199

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 199

Gly Tyr Gly Met His
1 5

<210> 200

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 200

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 201

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 201

Ser Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 202

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 202

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn

1 5 10

<210> 203

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 203

Lys Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 204

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 204

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn

1 5 10

<210> 205

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

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

peptide"

<400> 205

Gly Tyr Thr Met Asn

1 5

<210> 206

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 206

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 207

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 207

Thr Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 208

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 208

Thr Tyr Ala Met His

1 5

<210> 209

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 209

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Ser Asn Tyr Ala Asn

1 5 10

<210> 210

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 210

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Ala Asn

1 5 10

<210> 211

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400

> 211

Lys Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn

1 5 10

<210> 212

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 212

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

1 5 10 15

Asp

<210> 213

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

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

peptide"

<400> 213

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 214

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 214

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

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 215

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 215

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro

1 5

<210> 216

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 216

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

1 5 10 15

Asp

<210> 217

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 217

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 218

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 218

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser

1 5

<210> 219

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 219

Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 220

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 220

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

1 5 10 15

Gly

<210> 221

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 221

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 222

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 222

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

1 5 10 15

<210> 223

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 223

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

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 224

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 224

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro

1 5

<210> 225

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 225

Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 226

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 226

Tyr Thr Ser Arg Leu His

1 5

<210> 227

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 227

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

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 228

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 228

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Gly

20

<210> 229

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 229

Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly

<210> 230
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 230
Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly

<210> 231
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400
> 231
Asp Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1 5
<210> 232
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 232

Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro

1 5

<210> 233

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 233

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Ser

1 5

<210> 234

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 234

Gly Thr Ser Asn Lys His Ser

1 5

<210> 235

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 235

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

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 236

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 236

Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 237

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

1 5

<210> 238

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 238

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 239

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 239

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 240

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 240

Trp Gln Asp Tyr Asp Val Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 241

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 241

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 242

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 243

Gln Met Gly Tyr Trp His Phe Asp Leu

1 5

<210> 244

<211> 10

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 244

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Leu Thr

1 5 10

<210> 245

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 245

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 246

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 246

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Trp Ala Tyr

1 5 10

<210> 247

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 247

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 248

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 248

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr

1 5 10

<210> 249

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 249

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 250

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 250

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val

1 5

<210> 251

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 251

Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 252

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 252

Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 253

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 253

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 254

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 254

His Gly Asn Phe Gly Asp Glu Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 255

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 255

His Gly Asn Phe Gly Asp Pro Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 256

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 256

His Gly Asn Phe Gly Asp Ser Tyr Val Ser Trp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 257

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400

> 257

His Gly Asn Phe Gly Gln Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 258

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 258

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 259

Leu Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val

1 5

<210> 260

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 260

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala His

1 5 10

<210> 261

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 261

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

1 5

<210> 262

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 262

Ser Ser Ser Val Ser Tyr

1 5

<210> 263

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 263

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

1 5

<210> 264

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 264

Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr

1 5 10

<210> 265

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 265

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 266

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 266

Gly Phe Lys Phe Ser Gly Tyr

1 5

<210> 267

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 267

Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 268

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 268

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

1 5

<210> 269

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 269

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr

1 5

<210> 270

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 270

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

1 5 10

<210> 271

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 271

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

1 5

<210> 272

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 272

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
1 5
<210> 273
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 273
Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr
1 5
<210> 274
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 274
Asn Pro Ser Arg Gly Tyr
1 5

<210> 275
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 275

Asp Thr Ser

1

<210> 276

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 276

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala

1 5

<210> 277

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 277

Gly Thr Asn

1

<210> 278

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 278

Asn Pro Ser Ser Gly Tyr

1 5

<210> 279

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 279

Ala Thr Ser

1

<210> 280

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 280

Trp Tyr Asp Gly Ser Lys

1 5

<210> 281

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 281

Asp Ala Ser

1

<210> 282

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 282

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
1 5

<210> 283

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 283

Gly Thr Lys
1

<210> 284

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 284

Asn Pro Tyr Lys Gly Val
1 5

<210> 285

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 285

Tyr Thr Ser

1

<210> 286

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 286

Trp Ser Ser Asn Pro Phe

1 5

<210>

287

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 287

Trp Tyr Ser Asn Leu Trp

1 5

<210> 288

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 288

Trp Ser Ser Asn Pro Pro

1 5

<210> 289

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

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

peptide"

<400> 289

Trp Ser Ser Asn Pro Leu

1 5

<210> 290

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 290

Arg Ser Asn Trp Pro Pro Leu

1 5

<210> 291

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 291

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala

1 5 10

<210> 292

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 292

Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

1 5

<210> 293

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 293

Trp Tyr Ser Asn His Trp

1 5

<210> 294

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 294

Gly Asn Thr Leu Pro Trp

1 5

<210> 295

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 295

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His

1 5 10

<210> 296

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 296

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn

1 5 10

<210> 297

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 297

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr Met His

1 5 10

<210> 298

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 298

Gly Phe Lys Phe Ser Gly Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 299

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 299

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 300

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 300

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 301

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 301

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 302

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 302

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn
1 5 10

<210> 303

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 303

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys

<210> 304

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 304

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 305

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 305

Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu
1 5 10 15

Val Glu Pro Ser Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp
20 25 30

Lys Glu Gly Ile Pro Pro Asp Gln Gln Trp Leu Trp Phe Ala Gly Lys
35 40 45

Gln Leu Glu Asp Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn Ile Gln Lys Glu
50 55 60

Ser Thr Leu Lys Leu Trp Leu Val Asp Lys Ala Ala Met Gln Ile Phe
65 70 75 80

Val Tyr Thr Arg Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu Val Glu Pro Ser
85 90 95

Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp Lys Glu Gly Ile
100 105 110

Pro Pro Asp Gln Gln Arg Leu Ile Trp Ala Gly Lys Gln Leu Glu Asp
115 120 125

Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn Ile Ala Leu Glu Ser Gly Leu His
130 135 140

Leu Val Leu Arg Leu Arg Ala Ala
145 150

<210> 306

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 306

Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His
1 5 10

<210> 307

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<

400> 307

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

<210> 308

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 308

Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 309

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 309

Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 310

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 310

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

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

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val His Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 311

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 311

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

85 90 95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 312
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 312
Glu Tyr Tyr Met Tyr
1 5
<210> 313
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
<400> 313
Arg Ile Asp Pro Glu Asp Gly Ser Ile Asp Tyr Val Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Lys

<210> 314

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 314

Gly Lys Phe Asn Tyr Arg Phe Ala Tyr

1 5

<210> 315

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 315

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

1 5 10 15

<210> 316

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 316

Leu Val Ser Lys Leu Glu Ser

1 5

<210> 317

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 317

Gln Phe Thr His Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 318

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 318

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Gly Ser Ile Asp Tyr Val Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Lys Phe Asn Tyr Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 319

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 319

Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Pro Thr Leu Leu Ala Thr Ile Gly
1 5 10 15
Gln Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

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

85 90 95
Thr His Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 320

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 320

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

20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Leu Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Gly Ser Ile Asp Tyr Val Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Lys Phe Asn Tyr Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 321

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 321

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gly Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Phe

85 90 95

Thr His Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 322

<211> 250

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

Met Val Ala Gly Ser Asp Ala Gly Arg Ala Leu Gly Val Leu Ser Val
1 5 10 15
Val Cys Leu Leu His Cys Phe Gly Phe Ile Ser Cys Phe Ser Gln Gln

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

85 90 95
Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn Ile Thr Asp
100 105 110
Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu Pro Ser Pro Thr
115 120 125
Leu Thr Cys Ala Leu Thr Asn Gly Ser Ile Glu Val Gln Cys Met Ile
130 135 140
Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met Tyr Ser Trp Asp

145 150 155 160
Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser Ile Tyr Phe Lys
165 170 175
Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr Leu Ser Asn Pro
180 185 190
Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr Cys Ile Pro Ser
195 200 205

Ser Gly His Ser Arg His Arg Tyr Ala Leu Ile Pro Ile Pro Leu Ala

210 215 220

Val Ile Thr Thr Cys Ile Val Leu Tyr Met Asn Gly Ile Leu Lys Cys

225 230 235 240

Asp Arg Lys Pro Asp Arg Thr Asn Ser Asn

245 250

<210> 323

<211> 237

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 323

Met Val Ala Gly Ser Asp Ala Gly Arg Ala Leu Gly Val Leu Ser Val

1 5 10 15

Val Cys Leu Leu His Cys Phe Gly Phe Ile Ser Cys Phe Ser Gln Gln

20 25 30

Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val Pro Ser Asn

35 40 45

Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp Lys Val Ala

50 55 60

Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe Lys Asn Arg

65 70 75 80

Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Thr

85 90 95

Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn Ile Thr Asp

100 105 110

Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu Pro Ser Pro Thr

115 120 125

Leu Thr Cys Ala Leu Thr Asn Gly Ser Ile Glu Val Gln Cys Met Ile

130 135 140

Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met Tyr Ser Trp Asp

145 150 155 160

Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser Ile Tyr Phe Lys
165 170 175
Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr Leu Ser Asn Pro
180 185 190
Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr Cys Ile Pro Ser
195 200 205
Ser Gly His Ser Arg His Arg Tyr Ala Leu Ile Pro Ile Pro Leu Ala

210 215 220
Val Ile Thr Thr Cys Ile Val Leu Tyr Met Asn Val Leu
225 230 235
<210> 324
<211> 248
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 324
Met Val Ala Gly Ser Asp Ala Gly Arg Ala Leu Gly Val Leu Ser Val
1 5 10 15
Val Cys Leu Leu His Cys Phe Gly Phe Ile Ser Cys Phe Ser Gln Gln
20 25 30
Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val Pro Ser Asn

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

100 105 110
Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu Pro Ser Pro Thr
115 120 125
Leu Thr Cys Ala Leu Thr Asn Gly Ser Ile Glu Val Gln Cys Met Ile

130 135 140

Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met Tyr Ser Trp Asp

145 150 155 160

Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser Ile Tyr Phe Lys

165 170 175

Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr Leu Ser Asn Pro

180 185 190

Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr Cys Ile Pro Ser

195 200 205

Ser Gly His Ser Arg His Arg Tyr Ala Leu Ile Pro Ile Pro Leu Ala

210 215 220

Val Ile Thr Thr Cys Ile Val Leu Tyr Met Asn Gly Ile Leu Lys Cys

225 230 235 240

Asp Arg Lys Pro Asp Arg Thr Lys

245

<210> 325

<211> 187

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 325

Phe Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His

1 5 10 15

Val Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys

20 25 30

Asp Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro

65 70 75 80

Asn Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu

85 90 95

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

100 105 110

Gln Cys Met Ile Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met

115 120 125

Tyr Ser Trp Asp Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser

130 135 140

Ile Tyr Phe Lys Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr

145 150 155 160

Leu Ser Asn Pro Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr

165 170 175

Cys Ile Pro Ser Ser Gly His Ser Arg His Arg

180 185

<210> 326

<211> 187

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (21)..(21)

<223> /replace="Gln"

<220

><221> VARIANT

<222> (58)..(58)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (85)..(85)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (93)..(93)

<223> /replace="Gly"

<220><221> SITE

<222> (1)..(187)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 326

Phe Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His
1 5 10 15

Val Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys
20 25 30

Asp Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser
35 40 45

Phe Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile
50 55 60

Tyr Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro
65 70 75 80

Asn Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu
85 90 95

Pro Ser Pro Thr Leu Thr Cys Ala Leu Thr Asn Gly Ser Ile Glu Val
100 105 110

Gln Cys Met Ile Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met
115 120 125

Tyr Ser Trp Asp Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser
130 135 140

Ile Tyr Phe Lys Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr
145 150 155 160

Leu Ser Asn Pro Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr

165 170 175

Cys Ile Pro Ser Ser Gly His Ser Arg His Arg

180 185

<210> 327

<211> 94

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 327

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe

35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr

50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn

65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser

85 90

<210> 328

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> /replace="Gln"

<220><221> SITE

<222> (1)..(94)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 328

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser
85 90

<210> 329

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 329

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

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

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser
85 90

<210> 330
<211> 94
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 330
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Cys Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

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

<210> 331
<211> 94
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 331

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Cys Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser
85 90

<210> 332

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 332

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Cys Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Cys Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser
85 90

<210> 333

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 333

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 Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

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

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 334

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 334

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 335

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 335

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 Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

225 230 235

<210> 336

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 336

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 337

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 337

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro

85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 338

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 338

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg

180 185 190

Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

195 200 205

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr

210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245

<210> 339

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 339

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 340

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 340

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

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

100 105 110

<210> 341

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 341

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ser Val His Ser Phe Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro
130 135 140

Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
145 150 155 160

Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 342

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 342

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 343

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 343

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

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

<210> 344

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 344

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

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

85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
130 135 140
Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

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

210 215 220
Cys Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys

<210> 345
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 345

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 346

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 346

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu His Ile

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

<210> 347
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 347
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Thr Gly Ala

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

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

Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr

130 135 140

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

195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu His Ile Thr Arg Val Gly Ala Glu Asp
210 215 220
Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 348
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 348
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

<210> 349
<211> 106

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 349
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 350

<211> 246

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 350

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
180 185 190

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

195 200 205

Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser Glu Asp Ser Ala

210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser Phe Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 351

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 351

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 352

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 352

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Arg Gln Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 353

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 353

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

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

20 25 30

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

Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg
115 120 125
Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu
130 135 140
Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser
145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp Trp Tyr
165 170 175
Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser
180 185 190
Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Thr Asp Phe Lys Leu Gln Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly
210 215 220

Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 354

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 354

Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

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

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 355

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 355

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

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

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

<210> 356
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 356
Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
210 215 220
Ser Ser Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235
<210> 357
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 357
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser
85 90 95
Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
<210> 358
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 358
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 359

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 359

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly

210 215 220

Ser Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

225 230 235

<210> 360

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 360

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 361

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 361

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

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

<210> 362

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 362

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

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

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

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

Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205
Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220
Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240
Lys

<210> 363
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 363

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 364

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

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

polypeptide"

<400> 364

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 365

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 365

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
115 120 125

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
210 215 220
Ser Tyr Thr Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
225 230 235
<210> 366
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 366
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

<210> 367
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 367

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

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

<210> 368

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 368

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser
130 135 140

Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe His
165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn
180 185 190

Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 369
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 369

Gln 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 Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

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

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 370

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 370

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 371

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 371

Gln 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 Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

20 25 30

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Pro Leu Ser
130 135 140
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp
145 150 155 160

Ile Asn Lys Phe Leu Asn Trp Tyr His Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu
210 215 220

Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235
<210> 372
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 372

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gly Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala 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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro
85 90 95

Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 373

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 373

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140
Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Gly Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gly Pro
165 170 175
Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
180 185 190
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn
210 215 220

Asp Trp Leu Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235 240
<210> 374
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 374

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

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

Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 375
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 375
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 Val Ser Gly Phe Ala Leu Ser Asn His
20 25 30

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

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

Ala His Gly Gly Glu Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
130 135 140
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175
Pro Arg Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro
180 185 190
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205
Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
210 215 220

Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
225 230 235 240
Lys

<210> 376
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 376
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 377

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 377

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Leu Phe Ile Ile

35 40 45

Gln Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 378

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 378

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro

130 135 140

Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly Asp Lys Val Ile Ile Ser Cys Lys

145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

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

180 185 190

Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Ser

195 200 205

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

210 215 220

Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 379

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 379

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 380

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 380

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met

35 40 45

Tyr Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 381

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 381

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

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

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

Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser Leu
50 55 60

Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asp Asn Gln Val Val
65 70 75 80

Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys
165 170 175

Pro Gly Ser Ala Pro Arg Ser Leu Met Tyr Ala Ala Asn Lys Ser Gln
180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys

225 230 235 240

Leu Glu Ile Lys

<210> 382
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 382
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 383
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

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

<400> 383

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 384

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 384

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Ala Lys Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser
130 135 140
Leu Pro Val Thr Pro Glu Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu
165 170 175
Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn
180 185 190
Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205
Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Glu Ile Lys
245

<210> 385
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 385

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

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

85 90 95
Ala Arg Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 386

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 386

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

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

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 387

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 387

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

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

130 135 140

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

Val Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
210 215 220
Asp Ser Glu His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
225 230 235 240
<210> 388
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 388
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

<210> 389
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 389
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

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

65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 390
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

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

<400> 390

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Pro Ser Gly Tyr Thr Val Thr Ser His

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Pro Val Val Leu Ile Ser Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser Gly Ile

180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Ala Asp Thr Ala Thr Leu Thr

195 200 205

Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala

210 215 220

Trp Asp Asp Thr Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
225 230 235 240
Leu

<210> 391
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400
> 391
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 392
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 392

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

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 393

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 393

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

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

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

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu
180 185 190
Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp
195 200 205
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Asp Ile Lys
245

<210> 394
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 394

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu
100 105 110

Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 395

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 395

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

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

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

<210> 396
<211> 253
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 396
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu
100 105 110

Arg Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

Arg Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His
225 230 235 240
Leu Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
245 250

<210> 397
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 397
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala
50 55 60

Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe
100 105 110
Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 398

<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 398
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ile Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30
Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

<210> 399

<

211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 399

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala
50 55 60

Ile Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ile Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Lys Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Asp
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu
130 135 140

Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Ile Arg Ile
145 150 155 160

Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr Trp Tyr Gln
165 170 175

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

180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Ser Ser Gly Asn

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu Leu Phe Gly

225 230 235 240

Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

245

<210> 400

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 400

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 401

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 401

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Gly
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe
85 90 95

Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 402

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<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 Phe 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

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

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

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

Ala Lys Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160

Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
165 170 175

Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His
210 215 220

Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Arg Leu Glu Ile Lys

245

<210> 403

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 403

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 404

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 404

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

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

<210> 405

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 405

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

225 230 235 240

Lys

<210> 406

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 406

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 407

<

211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 407

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro

85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210>

408

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 408

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr

165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser

180 185 190

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

245

<210> 409

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 409

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 410

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 410

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

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 411

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 411

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Thr Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser
180 185 190

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly
225 230 235 240
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 412
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 412

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 413
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 413

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 414

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 414

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160
Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
210 215 220
Ser Thr Pro Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
225 230 235
<210> 415
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 415

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 416
<211> 109
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 416
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro
85 90 95
Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210>
417
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 417
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
145 150 155 160
Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gln Arg
180 185 190
Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr
210 215 220
Tyr Cys Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 418
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 418
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 419
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 419
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro
85 90 95

Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105
<210> 420
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 420

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
130 135 140

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
165 170 175

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
180 185 190

Asp Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

210 215 220

Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
225 230 235 240
Lys

<210> 421
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 421
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 422
<211> 109
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 422

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 423

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 423

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu

130 135 140

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln

145 150 155 160

Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln

165 170 175

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile

180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

195 200 205

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His

210 215 220

Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu

225 230 235 240

Ile Lys

<210> 424

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 424

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp Lys Asn Ser Val Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 425

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 425

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu

35 40 45

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro

85 90 95

Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 426

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 426

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Glu Asn Asp Lys Asn Ser Val Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr

130 135 140

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Ser Ala Thr Leu

145 150 155 160

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr

165 170 175

Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser

180 185 190

Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Ser Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro Ser Trp Thr Phe Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 427

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 427

Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe 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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 428
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 428
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro
85 90 95

Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 429

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 429

Glu Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe 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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
130 135 140

Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
145 150 155 160

Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr

180 185 190

Gly Thr Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

195 200 205

Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 430

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 430

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Leu Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 431

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 431

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 432

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 432

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Val Leu Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
130 135 140
Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser

145 150 155 160
Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys
165 170 175
Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala
180 185 190
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205
Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr

210 215 220
Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240
Val Asp Ile Lys

<210> 433

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 433

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 434

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 434

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Asn Ser Pro
85 90 95

Pro Lys Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 435

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 435

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

130 135 140

Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala

145 150 155 160

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly

180 185 190

Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp

210 215 220

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Asn Ser Pro Pro Lys Phe

225 230 235 240

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245 250

<210> 436

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 436

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 437

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 437

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser

20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro

85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 438

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 438

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Arg
180 185 190
Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Val Asp Ile Lys
245

<210> 439
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 439
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe

20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met
35 40 45
Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 440

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 440

Asp Val Val Met Thr Gln Ser His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105

<210> 441

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 441

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Met

35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser

130 135 140

His Arg Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr

180 185 190

Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe

195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Asp Ile Lys

<210> 442

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 442

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 443

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 443

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile
20 25 30

Gly Ala His Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Ser Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Ile Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 444

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 444

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160
Phe Thr Asp Tyr Ser Ile Asn Trp Val Lys Arg Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr
180 185 190
Ala Tyr Asp Phe Arg Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala
195 200 205
Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Tyr Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Thr Tyr Phe Cys Ala Leu Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 445
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 445

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95

Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 446

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 446

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu

20 25 30

Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95
Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 447
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 447
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr

20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Val Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys

85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ala
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala
130 135 140
Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser

145 150 155 160
Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr
180 185 190
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
195 200 205
Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220
Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys

<210> 448
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 448
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 449
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 449
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Val Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95
Ser Asn Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala

130 135 140

Met Ser Leu Gly Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser

145 150 155 160

Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Gln Pro Pro Thr Leu Leu Ile Gln Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr

180 185 190

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr

195 200 205

Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

Glu Ile Lys

<210> 450

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 450

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 451

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 451

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 452

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 452

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 453

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 453

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 454

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 454

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 455

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 455

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Val Asp

1 5 10 15

<210> 456

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 456

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 457

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 457

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys Leu Ala

1 5 10

<210> 458

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 458

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 459

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 459

Lys Ser Ser Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 460

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 460

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 461

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 461

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 462

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 462

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 463

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 463

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala Met Asn

1 5 10

<210> 464

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 464

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 465

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 465

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His

1 5 10

<210> 466

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 466

Ser Gly Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 467

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 467

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 468

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 468

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His

1 5 10

<210> 469

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 469

Gln Gly Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr Ala Thr

1 5 10

<210> 470

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 470

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 471

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 471

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 472

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 472

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 473

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 473

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 474

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 474

Arg Ala Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 475

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 475

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 476

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 476

Arg Ala Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 477

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 477

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 478

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 478

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 479

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 479

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ser

1 5 10

<210> 480

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 480

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Val Ile Gly Ala His Leu Ile His

1 5 10 15

<210> 481

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 481

Arg Ala Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 482

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 482

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 483

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 483

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr
1 5

<210> 484

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 484

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 485

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 485

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 486

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 486

Leu Gly Ser Lys Arg Ala Ser

1 5

<210> 487

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 487

Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 488

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 488

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser

1 5

<210> 489

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 489

Gly Ala Ser Ile Arg Ala Thr

1 5

<210> 490

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 490

Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser

1 5

<210> 491

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 491

Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr

1 5

<210> 492

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 492

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 493

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 493

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser

1 5

<210> 494

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 494

Ser Ala Thr Ser Pro Val Pro

1 5

<210> 495

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 495

Ala Ala Asn Lys Ser Gln Ser

1 5

<210> 496

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 496

Asp Asp Ser Val Arg Pro Ser

1 5

<210> 497

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 497

Arg Asp Lys Glu Arg Pro Ser

1 5

<210> 498

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 498

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 499

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 499

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 500

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 500

Gly Thr Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 501

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 501
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5
<210> 502
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 502
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 503
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 503
Gly Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5
<210> 504
<211
> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 504

Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr

1 5

<210> 505

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 505

Gly Ala Ser Asn Trp Ala Thr

1 5

<210> 506

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 506

Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 507

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 507

Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr

1 5

<210> 508

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 508

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 509

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 509

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 510

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 510

Leu Ala Ser Asn Val Gln Thr

1 5

<210> 511

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 511

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 512

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 512

Gln Gln Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp Thr
1 5 10

<210> 513

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 513

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 514

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 514

Met Gln Asn Ile Gln Phe Pro Ser

1 5

<210> 515

<211> 8

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 515

Gln Gln Ser Tyr Lys Arg Ala Ser

1 5

<210> 516

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 516

Met Gln Gly Arg Gln Phe Pro Tyr Ser

1 5

<210> 517

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 517

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr

1 5

<210> 518

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 518

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Trp Thr

1 5

<210> 519

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223 > /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 519

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 520

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 520

Gln Gln Ser Tyr Thr Leu Ala

1 5

<210> 521

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 521

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr

1 5

<210> 522

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 522

Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 523

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 523

Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Leu Pro Val Thr

1 5 10

<210> 524

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 524

Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 525

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 525

Leu Gln His Asp Asn Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 526

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 526

Gln His Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr Ser

1 5

<210> 527

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 527

Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Glu His Val Val

1 5 10

<210> 528

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 528

Gln Ala Trp Asp Asp Thr Thr Val Val

1 5

<210> 529

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 529

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr

1 5

<210> 530

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 530

Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His Leu Arg Val

1 5 10

<210> 531

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 531

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu Leu
1 5 10

<210> 532

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 532

Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe Thr
1 5 10

<210> 533

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 533

Gln Gln Phe Gly Thr Ser Ser Gly Leu Thr
1 5 10

<210> 534

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 534

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Ser

1 5

<210> 535

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 535

Gln His Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 536

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 536

Gln Gln Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Phe Thr

1 5 10

<210> 537

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 537

Gln His Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 538

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 538

Gln His Tyr Asp Ser Ser Pro Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 539

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 539

Gln Tyr Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr Thr

1 5 10

<210> 540

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 540

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 541

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 541

Gln His Tyr Gly Asn Ser Pro Pro Lys Phe Thr
1 5 10

<210> 542

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 542

Gln His Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu Thr
1 5 10

<210> 543

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 543

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 544

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 544

Leu Gln Ser Arg Ile Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 545

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 545

Leu Gln Ser Arg Thr Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 546

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 546

Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 547

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 547

Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe

1 5

<210> 548

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 548

Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 549

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 549

Ser Gln Ser Leu Leu Arg Asn Asp Gly Lys Thr Pro
1 5 10

<210> 550

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 550

Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 551

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 551
Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5
<210> 552
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 552
Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys
1 5
<210> 553
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 553
Ser Gln Ser Val Gly Ser Thr Asn
1 5
<210> 554
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
<400> 554

Ser Glu Ser Leu Val His Asn Ser Gly Lys Thr Tyr

1 5 10

<210> 555

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 555

Ser Glu Asp Ile Asn Lys Phe

1 5

<210> 556

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 556

Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn

1 5

<210> 557

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 557

Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Ser

1 5

<210> 558

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 558

Ser Gln Asp Ile Asp Asp Ala

1 5

<210> 559

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 559

Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Asn

1 5

<210> 560

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 560

Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser

1 5

<210> 561

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 561

Asp Gly Leu Ser Lys Lys Tyr
1 5

<210> 562

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 562

Ser Gln Gly Ile Arg Asn Trp
1 5

<210> 563

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 563

Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 564

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 564

Asp Ser Leu Gly Asn Tyr Tyr

1 5

<210> 565

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 565

Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Tyr

1 5

<210> 566

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 566

Ser Gln Ser Val Ser Asn Ser

1 5

<210> 567

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 567

Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe

1 5

<210> 568

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 568

Ser Gln Ser Val Ser Thr Thr Phe

1 5

<210> 569

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 569

Thr Gln Ser Ile Gly Ser Ser Phe

1 5

<210> 570

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 570

Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 571

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 571

Ser Gln Arg Val Ala Ser Asn Tyr

1 5

<210> 572

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 572

Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn Phe

1 5

<210> 573

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 573

Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser Phe

1 5

<210> 574

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 574

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

1 5

<210> 575

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 575

Ser Glu Ser Val Ser Val Ile Gly Ala His Leu

1 5 10

<210> 576

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 576

Ser Glu Ser Val Thr Ile Leu Gly Ser His Leu

1 5 10

<210> 577

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 577

Ala Ala Ser

1

<210> 578

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 578

Gly Ala Ser

1

<210> 579

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 579

Leu Gly Ser

1

<210> 580

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 580

Glu Val Ser

1

<210> 581

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 581

Ser Ala Thr

1

<210> 582

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 582

Ala Ala Asn

1

<210> 583

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 583

Asp Asp Ser

1

<210> 584

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 584

Arg Asp Lys

1

<210> 585

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 585

Gly Lys Asn

1

<210> 586

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 586

Gly Ser Ser

1

<210> 587

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 587

Gly Thr Ser

1

<210> 588

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 588

Ser Ala Ser

1

<210> 589

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 589

Leu Ala Ser

1

<210> 590

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 590

Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr

1 5

<210> 591

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 591

Tyr His Ser Ser Pro Ser Trp

1 5

<210> 592

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 592

Ala Leu Gln Thr Pro Tyr

1 5

<210> 593

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 593

Asn Ile Gln Phe Pro

1 5

<210> 594

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 594

Ser Tyr Lys Arg Ala

1 5

<210> 595

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 595

Gly Arg Gln Phe Pro Tyr
1 5

<210> 596

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 596

Tyr Gly Ser Ser Leu
1 5

<210> 597

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 597

Tyr Gly Ser Ser Ser Trp
1 5

<210> 598

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 598

Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Trp

1 5

<210> 599

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 599

Ser Tyr Thr Leu

1

<210> 600

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 600

Gly Thr His Trp Pro Gly

1 5

<210> 601

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 601

Tyr Glu Ser Leu Pro Leu

1 5

<210> 602

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 602

Tyr Asn Asp Trp Leu Pro Val

1 5

<210> 603

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 603

Tyr Ala Gly Ser Pro Pro Phe

1 5

<210> 604

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 604

His Asp Asn Phe Pro Leu

1 5

<210> 605

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 605

Tyr Tyr Arg Phe Pro Tyr

1 5

<210> 606

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 606

Trp Asp Ser Asp Ser Glu His Val

1 5

<210> 607

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 607

Trp Asp Asp Thr Thr Val

1 5

<210> 608

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 608

Tyr Asn Ser Ala Pro Phe
1 5

<210> 609

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 609

Arg Asp Ser Ser Gly Asp His Leu Arg
1 5

<210> 610

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 610

Arg Asp Ser Ser Gly His His Leu
1 5

<210> 611

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 611

Tyr Gly Ser Ser Phe Asn Gly Ser Ser Leu Phe

1 5 10

<210> 612

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 612

Phe Gly Thr Ser Ser Gly Leu

1 5

<210> 613

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 613

Tyr Glu Ser Ser Pro Ser Trp

1 5

<210> 614

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 614

Tyr Gly Ser Pro Pro Arg Phe

1 5

<210> 615

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 615

Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Trp

1 5

<210> 616

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 616

Tyr Asp Ser Ser Pro Ser Trp

1 5

<210> 617

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 617

Tyr Gly Thr Ser Pro Met Tyr

1 5

<210> 618

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 618

Ala Leu Gln Thr Pro Leu

1 5

<210> 619

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 619

Tyr Gly Asn Ser Pro Pro Lys Phe

1 5

<210> 620

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 620

Tyr Gly Gly Ser Pro Arg Leu

1 5

<210> 621

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 621

His Tyr Ser Thr Pro Trp

1 5

<210> 622

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 622

Ser Arg Ile Phe Pro Arg

1 5

<210> 623

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 623

Ser Arg Thr Ile Pro Arg

1 5

<210> 624

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 624

Asn His Gly Met Ser

1 5

<210> 625

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 625

Ser Ser Tyr Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 626

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 626

Thr Ser Gly Met Cys Val Ser

1 5

<210> 627

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 627

Ser Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 628

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 628

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 629

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 629

Ser His Tyr Ile His

1 5

<210> 630

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 630

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 631

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 631

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 632

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 632

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 633

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 633

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 634

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 634

Arg Tyr Pro Met Ser

1 5

<210> 635

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 635

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 636

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 636

Asn Phe Gly Met Asn

1 5

<210> 637

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 637

Asp Tyr Ser Ile Asn

1 5

<210> 638

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 638

His Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 639

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 639

Gly Ile Val Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 640

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 640

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 641

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 641

Arg Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr

1 5 10 15

<210> 642

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 642

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 643

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 643

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 644

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 644

Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Val Thr Ala Tyr Ser Gln Thr Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 645

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 645

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 646

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 646

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 647

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 647

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Phe Tyr Ala Ile Ser Leu

1 5 10 15

Lys Ser

<210> 648

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 648

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 649

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 649

Gly Ile Ser Asp Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 650

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 650

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 651

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 651

Ser Ile Asn Trp Lys Gly Asn Ser Leu Ala Tyr Gly Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 652

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 652

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser Tyr Phe Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 653

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 653

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Arg Glu Pro Ala Tyr Ala Tyr Asp Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 654

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 654

Arg Ile Asn Thr Glu Ser Gly Val Pro Ile Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 655

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 655

Arg Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Leu Tyr Ala Asp Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 656

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 656

His Gly Gly Glu Ser Asp Val

1 5

<210> 657

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 657

His Trp Gln Glu Trp Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 658

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 658

Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser Ala Thr Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 659

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 659

Thr Ile Ala Ala Val Tyr Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 660

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 660

Asp Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 661

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 661

Glu Gly Ser Gly Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 662

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 662

Ala Gly Ile Ala Ala Arg Leu Arg Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 663

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 663

Arg Gly Gly Tyr Gln Leu Leu Arg Trp Asp Val Gly Leu Leu Arg Ser

1 5 10 15

Ala Phe Asp Ile

20

<210> 664

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 664

Ser Ser Pro Glu Gly Leu Phe Leu Tyr Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 665

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 665

Val Glu Gly Ser Gly Ser Leu Asp Tyr

1 5

<210> 666

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 666

Arg Ala Gly Ser Glu Ala Ser Asp Ile

1 5

<210> 667

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 667

Ala Thr Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 668

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 668

Val Gly Lys Ala Val Pro Asp Val

1 5

<210> 669

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 669

His Gln Gly Val Ala Tyr Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Val

1 5 10

<210> 670

<211> 8

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 670

Val Val Arg Asp Gly Met Asp Val

1 5

<210> 671

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 671

Ile Pro Gln Thr Gly Thr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 672

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 672

Ala Asn Tyr Lys Arg Glu Leu Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 673

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 673

Ala Leu Val Gly Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 674

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 674

Trp Phe Gly Glu Gly Phe Asp Pro
1 5

<210> 675

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 675

Val Gly Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Arg Asp Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 676

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 676

Met Gly Trp Ser Ser Gly Tyr Leu Gly Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 677

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 677

Gly Glu Ile Tyr Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 678

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 678

Asp Tyr Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 679

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 679

Asp Tyr Leu Tyr Ser Leu Asp Phe

1 5

<210> 680

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 680

Asp Tyr Leu Tyr Ser Cys Asp Tyr

1 5

<210> 681

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 681

Gly Phe Ala Leu Ser Asn His

1 5

<210> 682

<211> 7

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 682

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

1 5

<210> 683

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 683

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

1 5

<210> 684

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 684

Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe

1 5

<210> 685

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 685

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp

1 5

<210> 686

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 686

Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr

1 5

<210> 687

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 687

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

1 5

<210> 688

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 688

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 689

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 689

Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser Gly Met

1 5

<210> 690

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 690

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 691

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 691

Gly Tyr Thr Val Thr Ser His

1 5

<210> 692

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 692

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr

1 5

<210> 693

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 693

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 694

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 694

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala

1 5

<210> 695

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 695

Gly Ile Thr Phe Ser Arg Tyr

1 5

<210> 696

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 696

Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 697

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 697

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe

1 5

<210> 698

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 698

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 699

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 699

Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr

1 5

<210> 700

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 700

Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr

1 5

<210> 701

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 701

Val Tyr Ser Gly Ser

1 5

<210> 702

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 702

Ser Arg Ser Gly Glu Asn

1 5

<210> 703

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 703

Ser Trp Asn Ser Gly Ser

1 5

<210> 704

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 704

Asn Pro Lys Asn Asn Asn

1 5

<210> 705

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 705

Ser Gly Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 706

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 706

Ser Ala Tyr Asn Gly Asn

1 5

<210> 707

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 707

Ser Ser Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 708

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 708

Ser Ser Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 709

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 709

Tyr Tyr Ser Gly Ser

1 5

<210> 710

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 710

Asp Trp Asp Glu Asp

1 5

<210> 711

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 711

Ser Ser Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 712

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 712

Asn Pro Ser Gly Gly Val

1 5

<210> 713

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 713

Ile Pro Ile Phe Gly Thr

1 5

<210> 714

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 714

Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr

1 5

<210> 715

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 715

Ser Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 716

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 716

Ser Asp Ser Gly Val Ser

1 5

<210> 717

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 717

Asn Trp Lys Gly Asn Ser

1 5

<210> 718

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 718

Asn Thr Tyr Thr Gly Glu

1 5

<210> 719

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 719

Asn Thr Glu Thr Arg Glu
1 5

<210> 720

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 720

Asn Thr Glu Ser Gly Val
1 5

<210> 721

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 721

Asn Thr Glu Thr Gly Glu
1 5

<210> 722

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 722

Ser Pro Ala His Tyr Tyr Gly Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 723

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 723

His Ser Phe Leu Ala Tyr

1 5

<210> 724

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 724

Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gln Ser Tyr Met Asp Val

1 5 10

<210> 725

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 725

Leu Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ala Arg Gly Pro Arg Tyr

1 5 10

<210> 726

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 726

Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val

1 5

<210> 727

<211> 8

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 727

Glu Ser Gly Asp Gly Met Asp Val

1 5

<210> 728

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 728

Ser Thr Met Val Arg Glu Asp Tyr

1 5

<210> 729

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 729

Gly Phe Ala Leu Ser Asn His Gly Met Ser

1 5 10

<210> 730

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 730

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 731

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 731

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 732

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 732

Gly Tyr Ile Phe Asp Asn Phe Gly Ile Asn

1 5 10

<210> 733

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 733

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp Ala Met Thr

1 5 10

<210> 734

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 734

Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile Thr

1 5 10

<210> 735

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 735

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5 10

<210> 736

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 736

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 737

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 737

Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser Gly Met Cys Val Ser

1 5 10

<210> 738

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 738

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn

1 5 10

<210> 739

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 739
Gly Tyr Thr Val Thr Ser His Tyr Ile His
1 5 10

<210> 740
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 740
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 741
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 741
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 742
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 742

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 743

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 743

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 744

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 744

Gly Ile Thr Phe Ser Arg Tyr Pro Met Ser

1 5 10

<210> 745

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 745

Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 746

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 746

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Gly Met Asn

1 5 10

<210> 747

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 747

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser Ile Asn

1 5 10

<210> 748

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 748

Gly Tyr Thr Phe Arg His Tyr Ser Met Asn

1 5 10

<210> 749

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 749
Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 750
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 750
Gly Ile Ser Arg Ser Gly Glu Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 751
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 751
Trp Ile Asn Pro Lys Asn Asn Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 752
<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 752

Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 753

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 753

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 754

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 754

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 755

<400> 755

000

<210> 756

<400> 756

000

<210> 757

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 757

Arg Gly Asp Ser

1

<210> 758

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 758

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala

245 250 255
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270
Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser

485 490

<210> 759

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 759

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 760

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 760

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser

<210> 761

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 761

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335
Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430
Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445
Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460
Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly

465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser
485 490

<210> 762
<211> 492
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 762

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser

485 490

<210> 763

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 763

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ile Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly

210 215 220
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
245 250 255
Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
260 265 270
Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

275 280 285
Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
290 295 300
Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
305 310 315 320
Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
325 330 335
Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

340 345 350
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu
370 375 380
Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg
385 390 395 400
Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln

405 410 415
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys
420 425 430
Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Asp

435 440 445

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu

450 455 460

Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly

465 470 475 480

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser

485 490

<210> 764

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 764

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 765

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 765

Asp Val Gln Leu Gln Ala Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Ile Gly Pro Tyr

20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Met Gly Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Leu Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asp Ser Thr Ile Tyr Ala Ser Tyr Tyr Glu Cys Gly His Gly

100 105 110

Leu Ser Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
115 120 125
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135

<210> 766
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 766

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

<210> 767
<211> 259
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 767
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
245 250 255

Gly Gly Ser

<210> 768

<211> 222

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 768

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ile Gly Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
<210> 769
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
8xHis tag"
<400> 769

His His His His His His His His

1 5

<210> 770

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 770

Glu Val Asn Leu Tyr Phe Gln Ser

1 5

<210> 771

<211> 206

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 771

Ser Lys Glu Ile Thr Asn Ala Leu Glu Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln

1 5 10 15

Asp Ile Asn Leu Asp Ile Pro Ser Phe Gln Met Ser Asp Asp Ile Asp

20 25 30

Asp Ile Lys Trp Glu Lys Thr Ser Asp Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe

35 40 45

Arg Lys Glu Lys Glu Thr Phe Lys Glu Lys Asp Thr Tyr Lys Leu Phe

50 55 60

Lys Asn Gly Thr Leu Lys Ile Lys His Leu Lys Thr Asp Asp Gln Asp

65 70 75 80

Ile Tyr Lys Val Ser Ile Tyr Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu

85 90 95

Lys Ile Phe Asp Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Lys Pro Lys Ile
100 105 110
Ser Trp Thr Cys Ile Asn Thr Thr Leu Thr Cys Glu Val Met Asn Gly
115 120 125
Thr Asp Pro Glu Leu Asn Leu Tyr Gln Asp Gly Lys His Leu Lys Leu
130 135 140
Ser Gln Arg Val Ile Thr His Lys Trp Thr Thr Ser Leu Ser Ala Lys

145 150 155 160
Phe Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val Ser Lys Glu Ser Ser Val Glu
165 170 175
Pro Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly Leu Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
180 185 190
Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
195 200 205

<210> 772
<211> 206
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 772
Ser Lys Glu Ile Arg Asn Ala Leu Glu Thr Trp Gly Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Asp Ile Asp Leu Asp Ile Pro Ser Phe Gln Met Ser Asp Asp Ile Asp
20 25 30
Asp Ile Arg Trp Glu Lys Thr Ser Asp Lys Lys Lys Ile Ala Gln Phe
35 40 45

Arg Lys Glu Lys Glu Thr Phe Glu Glu Lys Asp Ala Tyr Lys Leu Phe
50 55 60
Lys Asn Gly Thr Leu Lys Ile Lys His Leu Lys Ile His Asp Gln Asp
65 70 75 80

Ser Tyr Lys Val Ser Ile Tyr Asp Thr Lys Gly Lys Asn Val Leu Glu
85 90 95
Lys Thr Phe Asp Leu Lys Ile Gln Glu Arg Val Ser Glu Pro Lys Ile
100 105 110

Ser Trp Thr Cys Ile Asn Thr Thr Leu Thr Cys Glu Val Met Asn Gly
115 120 125
Thr Asp Pro Glu Leu Asn Leu Tyr Gln Asp Gly Lys His Val Lys Leu
130 135 140
Ser Gln Arg Val Ile Thr His Lys Trp Thr Thr Ser Leu Ser Ala Lys
145 150 155 160
Phe Lys Cys Thr Ala Gly Asn Lys Val Ser Lys Glu Ser Arg Met Glu
165 170 175

Thr Val Ser Cys Pro Glu Lys Gly Leu Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
180 185 190
Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
195 200 205
<210> 773
<211> 199
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 773
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45
Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu Pro
85 90 95
Ser Pro Thr Leu Thr Cys Ala Leu Thr Asn Gly Ser Ile Glu Val Gln
100 105 110
Cys Met Ile Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met Tyr
115 120 125
Ser Trp Asp Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser Ile
130 135 140

Tyr Phe Lys Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr Leu
145 150 155 160
Ser Asn Pro Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr Cys
165 170 175
Ile Pro Ser Ser Gly His Ser Arg His Arg Gly Gly Gly Gly Ser His
180 185 190
His His His His His His His
195

<210> 774
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 774
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe

35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60
Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95
Gly Gly Ser His His His His His His His His
100 105

<210> 775
<211> 107

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 775
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60
Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Cys Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95
Gly Gly Ser His His His His His His His His
100 105

<210> 776

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 776

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Cys Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Cys Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser His His His His His His His His
100 105

<210> 777

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 777

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp

20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe

35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr

50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn

65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Cys Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Ser His His His His His His His His

100 105

<210> 778

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 778

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro 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 Gly
210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270
Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335
Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400
Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445
Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460
Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser
485 490

<210> 779

<211

> 191

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 779

Phe Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His
1 5 10 15
Val Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys
20 25 30
Asp Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser

35 40 45

Phe Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile
50 55 60
Tyr Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro
65 70 75 80
Asn Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu
85 90 95
Pro Ser Pro Thr Leu Thr Cys Ala Leu Thr Asn Gly Ser Ile Glu Val
100 105 110

Gln Cys Met Ile Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met
115 120 125
Tyr Ser Trp Asp Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser
130 135 140
Ile Tyr Phe Lys Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr
145 150 155 160
Leu Ser Asn Pro Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr
165 170 175

Cys Ile Pro Ser Ser Gly His Ser Arg His Arg Gly Gly Gly Ser
180 185 190

<210> 780
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 780
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala 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 Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 781
<211> 96
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 781

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60
Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Cys Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Ser
85 90 95

<210> 782
<211> 96
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 782
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Cys Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45
Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Cys Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Ser
85 90 95

<210> 783

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 783

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Cys Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Ser
85 90 95

<210> 784

<400> 784

000

<210> 785

<400> 785

000

<210> 786

<400> 786

000

<210> 787

<400> 787

000

<210> 788

<400> 788

000

<210> 789

<400> 789

000

<210> 790

<400> 790

000

<210> 791

<400> 791

000

<210> 792

<400> 792

000

<210> 793

<400> 793

000

<210> 794

<400> 794

000

<210> 795

<400> 795

000

<210> 796

<400> 796

000

<210> 797

<400> 797

000

<210> 798

<400> 798

000

<210> 799

<400> 799

000

<210> 800

<400> 800

000

<210> 801

<400> 801

000

<210> 802

<400> 802

000

<210> 803

<400> 803

000

<210> 804

<400> 804

000

<210> 805

<400> 805

000

<210> 806

<400> 806

000

<210> 807

<400> 807

000

<210> 808

<400> 808

000

<210> 809

<400> 809

000

<210> 810

<400> 810

000

<210> 811

<400> 811

000

<210> 812

<400> 812

000

<210> 813

<400> 813

000

<210> 814

<400> 814

000

<210> 815

<400> 815

000

<210> 816

<400> 816

000

<210> 817

<400> 817

000

<210> 818

<400> 818

000

<210> 819

<400> 819

000

<210> 820

<400> 820

000

<210> 821

<400> 821

000

<210> 822

<400> 822

000

<210> 823

<400> 823

000

<210> 824

<400> 824

000

<210> 825

<400> 825

000

<210> 826

<400> 826

000

<210> 827

<400> 827

000

<210> 828

<400> 828

000

<210> 829

<400> 829

000

<210> 830

<400> 830

000

<210

> 831

<400> 831

000

<210> 832

<400> 832

000

<210> 833

<400> 833

000

<210> 834

<400> 834

000

<210> 835

<400> 835

000

<210> 836

<400> 836

000

<210> 837

<400> 837

000

<210> 838

<400> 838

000

<210> 839

<400> 839

000

<210> 840

<400> 840

000

<210> 841

<400> 841

000

<210> 842

<400> 842

000

<210> 843

<400> 843

000

<210> 844

<400> 844

000

<210> 845

<400> 845

000

<210> 846

<400> 846

000

<210> 847

<400> 847

000

<210> 848

<400> 848

000

<210> 849

<400> 849

000

<210> 850

<400> 850

000

<210> 851

<400> 851

000

<210> 852

<400> 852

000

<210> 853

<400> 853

000

<210> 854

<400> 854

000

<210> 855

<400> 855

000

<210> 856

<400> 856

000

<210> 857

<400> 857

000

<210> 858

<400> 858

000

<210> 859

<400> 859

000

<210> 860

<400> 860

000

<210> 861

<400> 861

000

<210> 862

<400> 862

000

<210> 863

<400> 863

000

<210> 864

<400> 864

000

<210> 865

<400

> 865

000

<210> 866

<400> 866

000

<210> 867

<400> 867

000

<210> 868

<400> 868

000

<210> 869

<400> 869

000

<210> 870

<400> 870

000

<210> 871

<400> 871

000

<210> 872

<400> 872

000

<210> 873

<400> 873

000

<210> 874

<400> 874

000

<210> 875

<400> 875

000

<210> 876

<400> 876

000

<210> 877

<400> 877

000

<210> 878

<400> 878

000

<210> 879

<400> 879

000

<210> 880

<400> 880

000

<210> 881

<400> 881

000

<210> 882

<400> 882

000

<210> 883

<400> 883

000

<210> 884

<400> 884

000

<210> 885

<400> 885

000

<210> 886

<400> 886

000

<210> 887

<400> 887

000

<210> 888

<400> 888

000

<210> 889

<400> 889

000

<210> 890

<400> 890

000

<210> 891

<400> 891

000

<210> 892

<400> 892

000

<210> 893

<400> 893

000

<210> 894

<400> 894

000

<210> 895

<400> 895

000

<210> 896

<400> 896

000

<210> 897

<400> 897

000

<210> 898

<400> 898

000

<210> 899

<400> 899

000

<210> 900

<400> 900

000

<210> 901

<400> 901

000

<210> 902

<400> 902

000

<210> 903

<400> 903

000

<210> 904

<400> 904

000

<210> 905

<400> 905

000

<210> 906

<400> 906

000

<210> 907

<400> 907

000

<210> 908

<400> 908

000

<210> 909

<400> 909

000

<210> 910

<400> 910

000

<210> 911

<400> 911

000

<210> 912

<400> 912

000

<210> 913

<400> 913

000

<210> 914

<400> 914

000

<210> 915

<400> 915

000

<210> 916

<400> 916

000

<210

> 917

<400> 917

000

<210> 918

<400> 918

000

<210> 919

<400> 919

000

<210> 920

<400> 920

000

<210> 921

<400> 921

000

<210> 922

<400> 922

000

<210> 923

<400> 923

000

<210> 924

<400> 924

000

<210> 925

<400> 925

000

<210> 926

<400> 926

000

<210> 927

<400> 927

000

<210> 928

<400> 928

000

<210> 929

<400> 929

000

<210> 930

<400> 930

000

<210> 931

<400> 931

000

<210> 932

<400> 932

000

<210> 933

<400> 933

000

<210> 934

<400> 934

000

<210> 935

<400> 935

000

<210> 936

<400> 936

000

<210> 937

<400> 937

000

<210> 938

<400> 938

000

<210> 939

<400> 939

000

<210> 940

<400> 940

000

<210> 941

<400> 941

000

<210> 942

<400> 942

000

<210> 943

<400> 943

000

<210> 944

<400> 944

000

<210> 945

<400> 945

000

<210> 946

<400> 946

000

<210> 947

<400> 947

000

<210> 948

<400> 948

000

<210> 949

<400> 949

000

<210> 950

<400> 950

000

<210> 951

<400

> 951

000

<210> 952

<400> 952

000

<210> 953

<400> 953

000

<210> 954

<400> 954

000

<210> 955

<400> 955

000

<210> 956

<400> 956

000

<210> 957

<400> 957

000

<210> 958

<400> 958

000

<210> 959

<400> 959

000

<210> 960

<400> 960

000

<210> 961

<400> 961

000

<210> 962

<400> 962

000

<210> 963

<400> 963

000

<210> 964

<400> 964

000

<210> 965

<400> 965

000

<210> 966

<400> 966

000

<210> 967

<400> 967

000

<210> 968

<400> 968

000

<210> 969

<400> 969

000

<210> 970

<400> 970

000

<210> 971

<400> 971

000

<210> 972

<400> 972

000

<210> 973

<400> 973

000

<210> 974

<400> 974

000

<210> 975

<400> 975

000

<210> 976

<400> 976

000

<210> 977

<400> 977

000

<210> 978

<400> 978

000

<210> 979

<400> 979

000

<210> 980

<400> 980

000

<210> 981

<400> 981

000

<210> 982

<400> 982

000

<210> 983

<400> 983

000

<210> 984

<400> 984

000

<210> 985

<400> 985

000

<210> 986

<400> 986

000

<210> 987

<400> 987

000

<210> 988

<400> 988

000

<210> 989

<400> 989

000

<210> 990

<400> 990

000

<210> 991

<400> 991

000

<210> 992

<400> 992

000

<210> 993

<400> 993

000

<210> 994

<400> 994

000

<210> 995

<400> 995

000

<210> 996

<400> 996

000

<210> 997

<400> 997

000

<210> 998

<400> 998

000

<210> 999

<400> 999

000

<210> 1000

<400> 1000

000

<210> 1001

<400> 1001

000

<210> 1002

<400> 1002

000

<210> 1003

<400> 1003

000

<210> 1004

<400> 1004

000

<210> 1005

<400> 1005

000

<210> 1006

<400> 1006

000

<210> 1007

<400> 1007

000

<210> 1008

<400> 1008

000

<210> 1009

<400> 1009

000

<210> 1010

<400> 1010

000

<210> 1011

<400> 1011

000

<210> 1012

<400> 1012

000

<210> 1013

<400> 1013

000

<210> 1014

<400> 1014

000

<210> 1015

<400> 1015

000

<210> 1016

<400> 1016

000

<210> 1017

<400> 1017

000

<210> 1018

<400> 1018

000

<

210> 1019

<400> 1019

000

<210> 1020

<400> 1020

000

<210> 1021

<400> 1021

000

<210> 1022

<400> 1022

000

<210> 1023

<400> 1023

000

<210> 1024

<400> 1024

000

<210> 1025

<400> 1025

000

<210> 1026

<400> 1026

000

<210> 1027

<400> 1027

000

<210> 1028

<400> 1028

000

<210> 1029

<400> 1029

000

<210> 1030

<400> 1030

000

<210> 1031

<400> 1031

000

<210> 1032

<400> 1032

000

<210> 1033

<400> 1033

000

<210> 1034

<400> 1034

000

<210

> 1035

<400> 1035

000

<210> 1036

<400> 1036

000

<210> 1037

<400> 1037

000

<210> 1038

<400> 1038

000

<210> 1039

<400> 1039

000

<210> 1040

<400> 1040

000

<210> 1041

<400> 1041

000

<210> 1042

<400> 1042

000

<210> 1043

<400> 1043

000

<210> 1044

<400> 1044

000

<210> 1045

<400> 1045

000

<210> 1046

<400> 1046

000

<210> 1047

<400> 1047

000

<210> 1048

<400> 1048

000

<210> 1049

<400> 1049

000

<210> 1050

<400> 1050

000

<210>

1051

<400> 1051

000

<210> 1052

<400> 1052

000

<210> 1053

<400> 1053

000

<210> 1054

<400> 1054

000

<210> 1055

<400> 1055

000

<210> 1056

<400> 1056

000

<210> 1057

<400> 1057

000

<210> 1058

<400> 1058

000

<210> 1059

<400> 1059

000

<210> 1060

<400> 1060

000

<210> 1061

<400> 1061

000

<210> 1062

<400> 1062

000

<210> 1063

<400> 1063

000

<210> 1064

<400> 1064

000

<210> 1065

<400> 1065

000

<210> 1066

<400> 1066

000

<210> 1067

<400> 1067

000

<210> 1068

<400> 1068

000

<210> 1069

<400> 1069

000

<210> 1070

<400> 1070

000

<210> 1071

<400> 1071

000

<210> 1072

<400> 1072

000

<210> 1073

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1073

Asn Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 1074

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1074

Asn Phe Gly Ile Asn

1 5

<210> 1075

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1075

Ser Asp Ala Met Thr

1 5

<210> 1076

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 1076

Asn Tyr Gly Ile Thr

1 5

<210> 1077

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1077

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270
Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335
Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400
Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445
Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460
Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1078

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1078

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1079
<211> 719
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1079
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270
Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335
Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445
Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460
Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715
<210> 1080
<211> 719
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1080
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430
Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445
Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro

610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala

625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

705 710 715

<210> 1081

<211> 718

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1081

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ile Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
225 230 235 240

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
245 250 255

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
260 265 270

Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
275 280 285

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
290 295 300

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
305 310 315 320

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
325 330 335

Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
340 345 350

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
355 360 365

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu
370 375 380

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg
385 390 395 400

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln
405 410 415

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys
420 425 430

Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Asp
435 440 445

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
450 455 460

Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly

465 470 475 480

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr

485 490 495

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

500 505 510

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

515 520 525

Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

530 535 540

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

545 550 555 560

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

565 570 575

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

580 585 590

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

595 600 605

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro

610 615 620

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val

625 630 635 640

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

645 650 655

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

660 665 670

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

675 680 685

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

690 695 700

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

705 710 715

<210> 1082

<211> 365

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1082

Asp Val Gln Leu Gln Ala Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Ile Gly Pro Tyr
20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Met Gly Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Leu Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Ser Thr Ile Tyr Ala Ser Tyr Tyr Glu Cys Gly His Gly
100 105 110

Leu Ser Thr Gly Gly Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
145 150 155 160

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
165 170 175

Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
180 185 190

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
195 200 205

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
210 215 220
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
225 230 235 240
Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
245 250 255
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys
260 265 270

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys
275 280 285
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
290 295 300
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
305 310 315 320
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
325 330 335

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
340 345 350
Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360 365

<210> 1083
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1083
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys 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 Ala 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 Ala Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Ser Cys Ala 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 Val 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> 1084
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1084

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
145 150 155 160

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
165 170 175

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
180 185 190

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg
195 200 205

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
210 215 220

Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
225 230 235 240
Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
260 265 270
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
275 280 285
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
290 295 300
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
305 310 315 320

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala
325 330 335
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
340 345 350
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
355 360 365
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
370 375 380

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
385 390 395 400
Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
405 410 415
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
420 425 430
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
435 440 445

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
450 455 460
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

465 470 475 480

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

485

<210> 1085

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1085

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Ile Arg Leu Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ile Gly Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Trp Tyr Tyr Leu Ser Ser Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser

355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 1086
<211> 326
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1086
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60
Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1087

<400> 1087

000

<210> 1088

<400> 1088

000

<210> 1089

<211> 2205

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1089

atgccactgc tgcttctact gccactcctg tgggcaggag cactggccca agtgcaactg 60

gtgcagtccg gtgccgaagt gaagaagccc ggtgcctctg tgaaggtgtc ctgcaaggcg 120

tcgggataca cgttcaccac ttactggatt cagtgggtca gacaggcccc gggacagaga 180

ctggagtgga tgggagccgt gtaccccgga gatgcagaca ctcgctacac ccagaagttc 240

cagggccgcg tgactttgac cgccgacaga agcgccagca ccgcctacat ggagctttca 300

tccctccgga gcgaggatac tgccgtatac tattgcggaa gggatgccgg cctggaatac 360

tatgccctcg actactgggg acaggggacc ctcgtgactg tgtccagcgc gagcaccaag 420

ggccccagcg tgttcccgct ggccccatca tccaagtcca cctcgggagg gactgctgcg 480

ctcggttgcc ttgtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ctgtgtcgtg gaacagcggg 540

gctctgacca gcggggttca cacctttccc gccgtgctgc agtcctcggg actctacagc 600

ctgtcctccg tggtcacggt cccgtcgtcg tcgctgggga cccagaccta catttgcaac 660

gtgaaccaca aaccctccaa cacaaaagtg gacaaaaggg tggaacctaa gtcctgtgga 720

gggggtggat caggcggagg aggatcggaa gtccagctcg tcgaatcagg gggagggctt 780

gtgcaaccag gaggctccct caagctgtct tgcgcagcgt ccggtttcac tttcaacact 840

tatgcgatga attgggtccg ccaagccagt gggaagggcc tggagtgggt cggacggatc 900

agatccaagt acaacaacta cgcgacatac tacgccgact ccgtgaagga tcgcttcacc 960

atcagccggg atgactccaa gagcaccttg tacctccaaa tgaacagcct taagaccgag 1020

gacactgcgg tgtactactg cgtgagacac ggcaacttcg gaaactccta cgtgtcctgg 1080

ttcgcctact ggggacaggg caccttgtc actgtgtcaa gcggaggcgg tggttcgggt 1140

ggcggaggtt ccggaggagg aggttcgggc ggtggtggat cacaggccgt cgtgactcag 1200

gaaccatccc tgactgtgtc ccccggtgga accgtgaccc tcacctgtcg ctcctcaacc 1260

ggagccgtga ccacctccaa ctacgctaat tgggtgcagc agaagccagg acaagcccca 1320

cggggactga ttgggggcac caacaagagg gctccttgga ccccagcccg cttctcgggc 1380

tccctgttgg gcgacaaggc cgctctgacc ctgtccggtg cacagccgga ggatgaagcc 1440

gaatacttct gcgcgctgtg gtactccaac ctctgggtgt tcggcggagg gaccaagctg 1500

actgtgttgg gaggaggggg gagtgacaag actcacacgt gtccgccttg cccagcaccc 1560

gagctactgg gaggaccgag cgtgttcctg tttcccccga agccgaagga taccctgatg 1620

atctcccgca ctcctgaagt gacttgcgtg gtggtggcag tgtcccacga ggacccggaa 1680

gtcaagttta attggtacgt ggatggcgtg gaggtgcaca acgcaaagac caagcctcgc 1740

gaggagcagt acgccagcac ctaccgggtg gtgtccgtcc tgacggtgct gcaccaggac 1800

tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa gtgtcaaata aggctttggc cgcccctatt 1860

gagaaaacca tctcaaaggc caagggccaa cccagggaac ctcaagtgtg caccctccca 1920

ccttcgcgag aagagatgac caagaaccag gtgtccctgt cctgcgccgt gaagggcttc 1980

taccctccg atatcgccgt ggagtgggaa tctaacggac agccggagaa caactacaag 2040

accactccgc cggtgctgga cagcgacggc tccttcttcc tcgtgtcgaa actgaccgtg 2100

gacaagtcac ggtggcagca gggcaatgtg ttcagctgct cagtcatgca tgaggccctc 2160

cacaaccact acactcagaa gtccctgtcg ctttcccccg gaaaa 2205

<210> 1090

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1090

atgtcggtcc tgacccaagt gctggccctc cttctcctgt ggctgaccgg gaccagatgc 60

gaaatcgtca tgactcagag cccggcaacc ctgtccgtga gccctggaga acgggccact 120

ctgagctgtc gggcgtcaca ggacgtggga actgccgtgg cctggtatca gcagaagccg 180

ggacaggctc ctaggttgct catctactgg gcgtccactc gccacaccgg aatcccagcc 240

cgcttctccg gctcgggttc tggcaccgag ttcaccctga ccatttcctc cctccaatcc 300

gaggatttcg ccgtgtactt ctgccaacaa tacgccaact tccccctgta cacatttggc 360

caggggacca agctggagat taagcgtacg gtggccgctc ccagcgtgtt catcttcccc 420

cccagcgacg agcagctgaa gagcggcacc gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccgggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagagcg tcaccgagca ggacagcaag gactccacct acagcctgag cagcaccctg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcat aaggtgtacg cctgcgaggt gacccaccag 660

ggcctgtcca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgc 705

<210> 1091

<211> 1026

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1091

atgcctctgc tgctcctgct gcctctgctc tgggccggag ctttggcatc acagcaaatc 60

tacggcgtgg tgtacggcaa cgtgaccttc catgtcccct ccaatgtgcc gctgaaggaa 120

gtgctctgga agaagcagaa ggacaaggtc gcggaactgg aaaactccga gtttcgcgcc 180

ttctcctcct tcaaaaaccg ggtgtacctg gacaccgtgt ccgggagcct tactatctac 240

aacctgacct cctcggacga ggatgagtat gagatggaga gcccaaacat taccgacacc 300

atgaagttct tcctctacgt gctggaatcg ggtggaggcg gaagcgataa gactcacacg 360

tgtccacctt gtcccgcacc cgaactcctg gggggacctt ccgtgtttct cttccccccc 420

aaaccgaagg acaccttgat gatctcccgc actcctgaag tgacctgtgt ggtggtggcc 480

gtgtcccacg aggacccaga agtcaagttt aattggtacg tggacggagt cgaggtgcac 540

aacgcgaaaa ccaaaccgcg ggaggagcag tacgcctcca cctaccgggt ggtgtccgtc 600

ctcactgtgc tgcaccagga ctggctcaac ggaaaggagt acaagtgcaa agtgtccaac 660

aaagccttgg cggccccaat cgaaaagacg atctccaagg ccaagggaca gccgcgcgaa 720

cctcaagtct acaccctgcc tccttgccgc gaggaaatga ccaagaacca ggtgtcactg 780

tggtgtctgg tcaagggatt ctacccttcc gatatcgcag tggagtggga aagcaacggc 840

caaccagaga acaactataa gaccacaccc ccggtgctcg attccgacgg ctcattcttc 900

ctgtactcca agctgaccgt ggacaagtca cggtggcagc aggggaacgt gttcagctgc 960

tccgtgatgc atgaagccct gcacaatcat tacactcaga agtccctgtc gctgagcccc 1020

ggaaaa 1026

<210> 1092

<211> 2205

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1092

atgccactgc tgcttctact gccactcctg tgggcaggag cactggccca agtgcaactg 60

gtgcagtccg gtgccgaagt gaagaagccc ggtgcctctg tgaaggtgtc ctgcaaggcg 120

tcgggataca cgttcaccac ttactggatt cagtgggtca gacaggcccc gggacagaga 180

ctggagtgga tgggagccgt gtaccccgga gatgcagaca ctcgctacac ccagaagttc 240

cagggccgcg tgactttgac cgccgacaga agcgccagca ccgcctacat ggagctttca 300

tccctccgga gcgaggatac tgccgtatac tattgcggaa gggatgccgg cctggaatac 360

tatgccctcg actactgggg acaggggacc ctcgtgactg tgtccagcgc gagcaccaag 420

ggcccgagcg tgttcccatt ggccccgtcg tcaaagtcca cctctggcgg aactgcggct 480

ctgggatgtc tcgtgaagga ctactttccg gaacccgtga ctgtgtcctg gaacagcggc 540

gccctcactt ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc agtcctccgg cctgtacagc 600

ctcagcagcg tcgtgactgt gccctcctcg tccttgggca cccagaccta catctgcaac 660

gtcaaccaca agccctcgaa caccaaagtg gataagcggg tggaacccaa gagctgtgga 720

gggggtggct caggaggagg gggatccgaa gtgcagctcg tggagtccgg aggaggcctg 780

gtgcagcctg ggggatccct caagcttagc tgcgccgcat caggcttcac cttcaacacc 840

tacgccatga actgggtccg ccaagcatcc ggaaagggcc tggaatgggt cgggagaatc 900

agatccaagt acaacaacta cgccacgtac tacgcggact ccgtcaagga ccggttcact 960

attagccggg atgactccaa gaataccgcg taccttcaga tgaactcgct caaaaccgag 1020

gacactgccg tgtattactg cgtgcggcac ggaaacttcg ggaacagtta cgtgtcctgg 1080

ttcgcccatt ggggtcaagg caccctggtc accgtgtcct cgggtggtgg tggctccggt 1140

ggaggaggat cgggggggtgg aggatctggg ggaggcggat cacaggcggt cgtgactcag 1200

gagccctccc tgaccgtgtc gcctggtggc accgtgactc tgacttgcgg aagctcaaca 1260

ggcgccgtga cctcctcgaa ctacgccaac tgggtgcaac agaagccggg acaagccccc 1320

aggggactga tcgggggggac caacaagcgc gctccgtgga ctcccgcgag gttctccgga 1380

agcctcctgg gagggaaggc agccctgacc ctgtccggag ctcagccaga agatgaggcc 1440

gagtactatt gcgccctgtg gtactcgaat ctgtgggtgt ttggaggcgg caccaagctg 1500

accgtcctgg gtggtggcgg aagcgacaag actcacacgt gtccgccttg cccagcaccc 1560

gagctactgg gaggaccgag cgtgttcctg tttcccccga agccgaagga taccctgatg 1620

atctcccgca ctcctgaagt gacttgcgtg gtggtggcag tgtcccacga ggacccggaa 1680

gtcaagttta attggtacgt ggatggcgtg gaggtgcaca acgcaaagac caagcctcgc 1740

gaggagcagt acgccagcac ctaccgggtg gtgtccgtcc tgacggtgct gcaccaggac 1800

tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa gtgtcaaata aggctttggc cgcccctatt 1860

gagaaaacca tctcaaaggc caagggccaa cccagggaac ctcaagtgtg caccctccca 1920

ccttcgcgag aagagatgac caagaaccag gtgtccctgt cctgcgccgt gaagggcttc 1980

taccctccg atatcgccgt ggagtgggaa tctaacggac agccggagaa caactacaag 2040

accactccgc cggtgctgga cagcgacggc tccttcttcc tcgtgtcgaa actgaccgtg 2100

gacaagtcac ggtggcagca gggcaatgtg ttcagctgct cagtcatgca tgaggccctc 2160

cacaaccact acactcagaa gtccctgtcg ctttcccccg gaaaa 2205

<210> 1093

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1093

gaaatcgtca tgactcagag cccggcaacc ctgtccgtga gccctggaga acgggccact 60

ctgagctgtc gggcgtcaca ggacgtggga actgccgtgg cctggtatca gcagaagccg 120

ggacaggctc ctaggttgct catctactgg gcgtccactc gccacaccgg aatcccagcc 180

cgcttctccg gctcgggttc tggcaccgag ttcaccctga ccatttcctc cctccaatcc 240

gaggatttcg ccgtgtactt ctgccaacaa tacgccaact tccccctgta cacatttggc 300

caggggacca agctggagat taagcgtacg gtggccgctc ccagcgtgtt catcttcccc 360

cccagcgacg agcagctgaa gagcggcacc gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 420

taccccgggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 480

caggagagcg tcaccgagca ggacagcaag gactccacct acagcctgag cagcaccctg 540

accctgagca aggccgacta cgagaagcat aaggtgtacg cctgcgaggt gacccaccag 600

ggcctgtcca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgc 645

<210> 1094

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1094

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro 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 Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro

610 615 620

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala

625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1095

<211> 418

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1095

Phe Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His
1 5 10 15

Val Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys
20 25 30

Asp Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser
35 40 45

Phe Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile
50 55 60

Tyr Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro
65 70 75 80

Asn Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Leu
85 90 95

Pro Ser Pro Thr Leu Thr Cys Ala Leu Thr Asn Gly Ser Ile Glu Val
100 105 110

Gln Cys Met Ile Pro Glu His Tyr Asn Ser His Arg Gly Leu Ile Met
115 120 125

Tyr Ser Trp Asp Cys Pro Met Glu Gln Cys Lys Arg Asn Ser Thr Ser
130 135 140

Ile Tyr Phe Lys Met Glu Asn Asp Leu Pro Gln Lys Ile Gln Cys Thr
145 150 155 160

Leu Ser Asn Pro Leu Phe Asn Thr Thr Ser Ser Ile Ile Leu Thr Thr

165 170 175

Cys Ile Pro Ser Ser Gly His Ser Arg His Arg Gly Gly Gly Ser Asp
180 185 190
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
195 200 205
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
210 215 220
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
225 230 235 240

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
245 250 255
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg
260 265 270
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
275 280 285
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
290 295 300

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
305 310 315 320
Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
325 330 335
Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
340 345 350
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
355 360 365

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
370 375 380
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
385 390 395 400
Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
405 410 415

Gly Lys

<210> 1096

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1096

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Cys Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Ser
85 90 95

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
100 105 110

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
115 120 125

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
130 135 140

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
145 150 155 160

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
165 170 175

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
180 185 190

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
195 200 205
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
210 215 220
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
225 230 235 240
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
245 250 255

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
260 265 270
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
275 280 285
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
290 295 300
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
305 310 315 320

Pro Gly Lys

<210> 1097
<211> 323
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1097
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Cys Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe

35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Cys Ser Leu Thr Ile Tyr

50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn

65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Ser

85 90 95

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

100 105 110

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

115 120 125

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

130 135 140

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

145 150 155 160

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

165 170 175

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

180 185 190

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

195 200 205

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

210 215 220

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

225 230 235 240

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

245 250 255

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

260 265 270

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

275 280 285

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

290 295 300

His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

305 310 315 320

Pro Gly Lys

<210> 1098

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1098

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Cys

1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp

20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe

35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr

50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn

65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Cys Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Ser

85 90 95

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

100 105 110

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

115 120 125

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

130 135 140

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
145 150 155 160
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
165 170 175
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
180 185 190
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
195 200 205

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
210 215 220
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
225 230 235 240
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
245 250 255
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
260 265 270

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
275 280 285
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
290 295 300
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
305 310 315 320
Pro Gly Lys

<210> 1099
<211> 227
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<
223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1099

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 1100

<211> 727

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1100

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Asp His Arg Tyr His Glu Asp Thr Val Tyr
100 105 110

Pro Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
245 250 255

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr
260 265 270

Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp
275 280 285

Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
290 295 300

Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser
305 310 315 320

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
325 330 335

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp
340 345 350

Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
355 360 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
370 375 380

Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro
385 390 395 400

Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr
405 410 415

Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
420 425 430

Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala
435 440 445

Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser
450 455 460
Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr
465 470 475 480
Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
485 490 495
Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
500 505 510

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
515 520 525
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
530 535 540
Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
545 550 555 560
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
565 570 575

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
580 585 590
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
595 600 605
Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
610 615 620
Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
625 630 635 640

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
645 650 655
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
660 665 670
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser

675 680 685

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

690 695 700

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

705 710 715 720

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

725

<210> 1101

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1101

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Pro Ala Tyr Thr Val

20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Pro Ser Ser Gly Val

85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala

115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala

130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val

145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser

165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr

180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala

195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210

> 1102

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1102

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 1103
<211> 729
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"
<400> 1103
atgcctctgc tgctcctgct gcctctgctc tgggccggag ctttggcaga taagactcac 60
acgtgtccac cttgtcccgc acccgaactc ctgggggggac cttccgtgtt tctcttcccc 120
cctaaaccga aggacacctt gatgatctcc cgcactcctg aagtgacctg tgtggtggtg 180
gccgtgtccc acgaggaccc agaagtcaag tttaattggt acgtggacgg agtcgaggtg 240
cacaacgcga aaaccaaacc gcgggaggag cagtacgcct ccacctaccg ggtggtgtcc 300
gtcctcactg tgctgcacca ggactggctc aacggaaagg agtacaagtg caaagtgtcc 360

aacaaagcct tggcggcccc aatcgaaaag acgatctcca aggccaaggg acagccgcgc 420

gaacctcaag tctacaccct gcctccttgc cgcgaggaaa tgaccaagaa ccaggtgtca 480

ctgtggtgtc tggtcaaggg attctaccct tccgatatcg cagtggagtg ggaaagcaac 540

ggccaaccag agaacaacta taagaccaca cccccggtgc tcgattccga cggctcattc 600

ttcctgtact ccaagctgac cgtggacaag tcacggtggc agcaggggaa cgtgttcagc 660

tgctccgtga tgcatgaagc cctgcacaat cattacactc agaagtccct gtcgctgagc 720

cccggaaaa 729

<210> 1104

<211> 2229

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1104

atgcctctgc tgctcctgtt gcccctgctg tgggctggag ccttggccca agtgcagctt 60

cagcagtcgg gacccggact cgtgaagccg tcgcagacgc tgtccctgac ctgtgccatt 120

agcggcgact ccgtgagcag caacagcgca gcctggtcct ggattcggca gtcacctggt 180

cgggggcttg aatggctggg acggatctac taccgctcga aatggtataa cgactacgcc 240

gtgtctgtga agtccaggat caccatcaac ccggacacct ccaagaatca gttctccctc 300

caactgaact cagtgacccc agaggacacc gccgtctact actgcgcgag actggatcac 360

cgctaccatg aagataccgt gtacccgggg atggacgtct ggggccaggg tactctcgtc 420

actgtgtcct ccgcgtccac taagggcccc agcgtgttcc cgctggcccc atcatccaag 480

tccacctcgg gagggactgc tgcgctcggt tgccttgtga aggactactt ccccgagccc 540

gtgactgtgt cgtggaacag cggggctctg accagcgggg ttcacacctt tcccgccgtg 600

ctgcagtcct cgggactcta cagcctgtcc tccgtggtca cggtcccgtc gtcgtcgctg 660

gggacccaga cctacatttg caacgtgaac cacaaaccct ccaacacaaa agtggacaaa 720

agggtggaac ctaagtcctg tggaggggggt ggatcaggcg gaggaggatc ggaagtccag 780

ctcgtcgaat caggggggagg gcttgtgcaa ccaggaggct ccctcaagct gtcttgcgca 840

gcgtccggtt tcactttcaa cacttatgcg atgaattggg tccgccaagc cagtgggaag 900

ggcctggagt gggtcggacg gatcagatcc aagtacaaca actacgcgac atactacgcc 960

gactccgtga aggatcgctt caccatcagc cgggatgact ccaagagcac cttgtacctc 1020

caaatgaaca gccttaagac cgaggacact gcggtgtact actgcgtgag acacggcaac 1080

ttcggaaact cctacgtgtc ctggttcgcc tactggggac agggcaccct tgtcactgtg 1140

tcaagcggag gcggtggttc gggtggcgga ggttccggag gaggaggttc gggcggtggt 1200

ggatcacagg ccgtcgtgac tcaggaacca tccctgactg tgtcccccgg tggaaccgtg 1260

accctcacct gtcgctcctc aaccggagcc gtgaccacct ccaactacgc taattgggtg 1320

cagcagaagc caggacaagc cccacgggga ctgattgggg gcaccaacaa gagggctcct 1380

tggaccccag cccgcttctc gggctccctg ttgggcgaca aggccgctct gaccctgtcc 1440

ggtgcacagc cggaggatga agccgaatac ttctgcgcgc tgtggtactc caacctctgg 1500

gtgttcggcg gagggaccaa gctgactgtg ttgggaggag gggggagtga caagactcac 1560

acgtgtccgc cttgcccagc acccgagcta ctgggaggac cgagcgtgtt cctgtttccc 1620

ccgaagccga aggataccct gatgatctcc cgcactcctg aagtgacttg cgtggtggtg 1680

gcagtgtccc acgaggaccc ggaagtcaag tttaattggt acgtggatgg cgtggaggtg 1740

cacaacgcaa agaccaagcc tcgcgaggag cagtacgcca gcacctaccg ggtggtgtcc 1800

gtcctgacgg tgctgcacca ggactggctg aacgggaagg agtacaagtg caaagtgtca 1860

aataaggctt tggccgcccc tattgagaaa accatctcaa aggccaaggg ccaacccagg 1920

gaacctcaag tgtgcaccct cccaccttcg cgagaagaga tgaccaagaa ccaggtgtcc 1980

ctgtcctgcg ccgtgaaggg cttctacccc tccgatatcg ccgtggagtg ggaatctaac 2040

ggacagccgg agaacaacta caagaccact ccgccggtgc tggacagcga cggctccttc 2100

ttcctcgtgt cgaaactgac cgtggacaag tcacggtggc agcagggcaa tgtgttcagc 2160

tgctcagtca tgcatgaggc cctccacaac cactacactc agaagtccct gtcgctttcc 2220

cccggaaaa 2229

<210> 1105

<211> 699

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1105

atgtccgtgc tgacccaagt cttggcgctg ctgctgctgt ggctcactgg cacccgctgt 60

gacattgaac tgacccagcc gccttcagtg tccgtggcac ccggacagac cgcgaggatt 120

agctgctccg gggacaacct cccggcctac actgtgacct ggtatcagca gaagcccgga 180

caagcccctg tgcttgtcat ctacgacgac tcggatcggc caagcggcat ccccgagaga 240

ttctccggct cgaacagcgg gaacaccgcc acgctcacta tctcgggaac ccaggccgaa 300

gatgaggctg actactactg cgcctcatgg gatccgtcct ccggagtggt gttcggtggc 360

ggaactaagc tgaccgtgct gggtcagcct aaggcggcgc cctcagtgac cctgttccct 420

ccgtcgtctg aagaactcca ggccaacaag gccaccctcg tgtgcctgat ttcggacttc 480

tacccgggag ccgtcactgt ggcctggaag gccgacagca gcccagtgaa ggccggcgtg 540

gaaactacca ccccgtccaa gcagtccaac aataagtacg cagccagctc ctacctgtcc 600

ctgacccccg aacaatggaa gtcacacaga tcctactcct gtcaagtcac ccacgagggc 660

agcactgtcg aaaagaccgt ggcaccgact gagtgctcg 699

<210> 1106

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1106

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 1107
<211> 227
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1107
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 1108

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1108

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 1109

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1109

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro

225

<210> 1110

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1110

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 1111

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1111

gagatcgtga tgacacagtc tccagccaca ctgtccgtgt ctccaggcga gagagctaca 60

ctgagctgta gagccagcca ggatgtggga acagccgtgg cctggtatca gcagaaacct 120

ggacaagccc ctcggctgct gatctactgg gcctctacaa gacacacagg catccctgcc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgag ttcaccctga caatctctag cctccagagc 240

gaggacttcg ccgtgtactt ctgccagcag tacgccaact ttcccctgta cacctttggc 300

cagggcacca agctggaaat caagagaaca gtggccgctc cgagcgtgtt catctttcca 360

ccaagcgacg agcagctgaa aagcggcaca gcctctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 420

taccccagag aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctccagtc cggcaatagc 480

caagagagcg tgaccgagca ggacagcaag gatagcacat acagcctgag cagcacactg 540

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaagtgtacg cctgcgaagt gacacaccag 600

ggcctgtcta gccctgtgac caagagcttc aacagaggcg agtgc 645

<210> 1112

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1112

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

705 710 715

<210> 1113

<211> 2157

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1113

caggttcaac tggttcagag cggagccgaa gtgaagaaac ctggggccag cgtgaaggtg 60

tcctgtaaag ccagcggcta cacctttacc acctactgga ttcagtgggt ccgacaggcc 120

cctggacaga gacttgaatg gatgggagct gtgtaccccg gcgacgccga taccagatac 180

acccagaaat tccagggcag agtgaccctg acagccgata gaagcgccag cacagcctac 240

atggaactga gcagcctgag aagcgaggat accgccgtgt actactgtgg cagagatgcc 300

ggcctggaat attacgccct ggactattgg ggccagggca ccctggttac agtgtcctct 360

gcctctacaa agggcccctc cgtttttcca ctggctccta gcagcaagag cacatctggt 420

ggaacagccg ctctgggctg cctggtcaag gattactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480

tggaatagcg gagcactgac aagcggcgtg cacacatttc cagccgtgct gcaaagcagc 540

ggcctgtact ctctgtctag cgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tcgacaagag agtggaaccc 660

aagtcttgtg gtggcggagg atctggcgga ggcggatctg aagttcagct tgttgaatct 720

ggcggcggac tggtgcaacc tggcggatct ctgaaactgt cttgtgccgc ctccggcttc 780

accttcaata cctacgccat gaactgggtt cgacaagcct ccggcaaagg actggaatgg 840

gtcggacgga tcagaagcaa gtacaacaac tacgccacct actacgccga ctccgtgaag 900

gacagattca ccatcagccg ggacgactcc aagagcaccc tgtacctcca gatgaactcc 960

ctgaaaaccg aggacacagc cgtctattat tgcgtgcggc acggcaactt cggcaacagc 1020

tatgtgtctt ggtttgccta ctggggacag ggaaccctcg tgaccgtttc ttcaggcggc 1080

ggtggtagtg gcggtggtgg tagcggaggc ggtggatcag gtggcggcgg ttctcaagct 1140

gtggtcacac aagagcccag cctgacagtt tctcctggcg gaaccgtgac actgacctgt 1200

agatctagca ccggcgcagt gaccaccagc aattacgcta actgggtgca gcagaagccc 1260

ggccaagctc ctagaggact gatcggaggc acaaacaaga gagccccttg gacaccagcc 1320

agattttctg gctctctgct gggcgataag gccgctctta cactgtctgg cgcacagcct 1380

gaagatgagg ccgagtactt ttgcgccctg tggtacagca acctgtgggt gttcggcgga 1440

ggaacaaagc tgacagttct tggaggcggc ggaagcgaca agacccacac atgtcctcca 1500

tgtcctgctc cagaactgct cggcggaccc tccgtgtttc tgttccctcc aaagccaaag 1560

gacaccctga tgatcagcag aacccctgaa gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtctcac 1620

gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1680

accaagccta gagaggaaca gtacaacagc acctacagag tggtgtccgt gctgacagtg 1740

ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1800

cctgctccta tcgagaaaac catcagcaag gccaagggcc agcctaggga acctcaagtg 1860

tgcactctgc ctccaagccg ggaagagatg accaagaatc aggtgtccct gagctgcgcc 1920

gtgaagggct tttacccttc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagccagag 1980

aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctggtgtct 2040

aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg ttctgtgatg 2100

cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgagccc cggcaaa 2157

<210> 1114

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1114

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 1115

<211> 978

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1115

tctcagcaga tctatggcgt ggtgtacggc aacgtgacct tccacgtgcc aagcaacgtg 60

cccctgaaag aggtgctctg gaagaaacag aaagacaagg tggccgagct ggaaaacagc 120

gagttcagag ccttcagcag cttcaagaac cgggtgtacc tggataccgt gtccggcagc 180

ctgaccatct acaatctgac cagcagcgac gaggacgagt acgagatgga aagccccaac 240

atcaccgaca ccatgaagtt ctttctgtac gtgctggaaa gcggcggagg cggctctgat 300

aagacacaca catgtcctcc atgtcctgct ccagagctgc tcggcggacc ttctgttttc 360

ctgtttccac ctaagccaaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgc 420

gtggtggtgg atgtgtctca cgaggacccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc 480

gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga 540

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 600

aaggtgtcca acaaggccct gcctgctcct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 660

cagccaagag aaccccaggt ttacaccctg cctccatgcc gggaagagat gaccaagaat 720

caggtgtccc tgtggtgcct ggtcaagggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 780

gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctcctgtgct ggacagcgac 840

ggctcattct tcctgtacag caagctgaca gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 900

gtgttcagct gttctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtctctg 960

tctctgagcc ccggcaaa 978

<210> 1116

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1116

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
    210                 215                 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
```

225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1117

<211> 2157

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1117

caggttcaac tggttcagag cggagccgaa gtgaagaaac ctggggccag cgtgaaggtg 60

tcctgtaaag ccagcggcta cacctttacc acctactgga ttcagtgggt ccgacaggcc 120

cctggacaga gacttgaatg gatgggagct gtgtaccccg gcgacgccga taccagatac 180

acccagaaat tccagggcag agtgaccctg acagccgata gaagcgccag cacagcctac 240

atggaactga gcagcctgag aagcgaggat accgccgtgt actactgtgg cagagatgcc 300

ggcctggaat attacgccct ggactattgg ggccagggca ccctggttac agtgtcctct 360

gcctctacaa agggcccctc cgtttttcca ctggctccta gcagcaagag cacatctggt 420

ggaacagccg ctctgggctg cctggtcaag gattactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480

tggaatagcg gagcactgac aagcggcgtg cacacatttc cagccgtgct gcaaagcagc 540

ggcctgtact ctctgtctag cgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tcgacaagag agtggaaccc 660

aagtcttgtg gtggcggagg atctggcgga ggcggatctg aagttcagct tgttgaatct 720

ggcggcggac tggtgcaacc tggcggatct ctgaaactgt cttgtgccgc ctccggcttc 780

accttcaata cctacgccat gaactgggtt cgacaagcct ccggcaaagg actggaatgg 840

gtcggacgga tcagaagcaa gtacaacaac tacgccacct actacgccga ctccgtgaag 900

gacagattca ccatcagccg ggacgactcc aagagcaccc tgtacctcca gatgaactcc 960

ctgaaaaccg aggacacagc cgtctattat tgcgtgcggc acggcaactt cggcaacagc 1020

tatgtgtctt ggtttgccta ctggggacag ggaaccctcg tgaccgtttc ttcaggcggc 1080

ggtggtagtg gcggtggtgg tagcggaggc ggtggatcag gtggcggcgg ttctcaagct 1140

gtggtcacac aagagcccag cctgacagtt tctcctggcg gaaccgtgac actgacctgt 1200

agatctagca ccggcgcagt gaccaccagc aattacgcta actgggtgca gcagaagccc 1260

ggccaagctc ctagaggact gatcggaggc acaaacaaga gagccccttg gacaccagcc 1320

agattttctg gctctctgct gggcgataag gccgctctta cactgtctgg cgcacagcct 1380

gaagatgagg ccgagtactt ttgcgccctg tggtacagca acctgtgggt gttcggcgga 1440

ggaacaaagc tgacagttct tggaggcggc ggaagcgaca agacccacac atgtcctcca 1500

tgtcctgctc cagaactgct cggcggaccc tccgtgtttc tgttccctcc aaagccaaag 1560

gacaccctga tgatcagcag aacccctgaa gtgacctgtg tggtggtggc cgtgtctcac 1620

gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1680

accaagccta gagaggaaca gtacgccagc acctacagag tggtgtctgt gctgacagtg 1740

ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1800

gccgctccta tcgagaaaac catctctaag gccaagggcc agcctcggga acctcaagtg 1860

tgcactcttc cacctagccg ggaagagatg accaagaacc aggtgtcact gagctgcgcc 1920

gtgaagggct tctacccttc tgatatcgcc gtggaatggg agagcaacgg ccagccagag 1980

aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctggtgtct 2040

aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg ttctgtgatg 2100

cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgagccc cggcaaa 2157

<210> 1118

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1118

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1119

<211> 978

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1119

tctcagcaga tctatggcgt ggtgtacggc aacgtgacct tccacgtgcc aagcaacgtg 60

cccctgaaag aggtgctctg gaagaaacag aaagacaagg tggccgagct ggaaaacagc 120

gagttcagag ccttcagcag cttcaagaac cgggtgtacc tggataccgt gtccggcagc 180

ctgaccatct acaatctgac cagcagcgac gaggacgagt acgagatgga aagccccaac 240

atcaccgaca ccatgaagtt ctttctgtac gtgctggaaa gcggcggagg cggctctgat 300

aagacacaca catgtcctcc atgtcctgct ccagagctgc tcggcggacc ttctgttttc 360

ctgtttccac ctaagccaaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgt 420

gtggtggtgg ccgtgtctca cgaagatccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc 480

gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcct agagaggaac agtacgccag cacctataga 540

gtggtgtccg tgctgacagt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc 600

aaggtgtcca acaaggccct ggccgctcct atcgagaaaa ccatctctaa ggccaagggc 660

cagcctcggg aaccacaggt ttacaccctg cctccatgcc gggaagagat gaccaagaat 720

caggtgtccc tgtggtgcct ggtcaagggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 780

gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctcctgtgct ggacagcgac 840

ggctcattct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 900

gtgttcagct gttctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtctctg 960

tctctgagcc ccggcaaa 978

<210> 1120

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1120

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Ala Pro Ser Val
500 505 510
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Lys His Glu Asp Pro Glu
530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1121

<211> 2157

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1121

caggttcaac tggttcagag cggagccgaa gtgaagaaac ctggggccag cgtgaaggtg 60

tcctgtaaag ccagcggcta cacctttacc acctactgga ttcagtgggt ccgacaggcc 120

cctggacaga gacttgaatg gatgggagct gtgtaccccg gcgacgccga taccagatac 180

acccagaaat tccagggcag agtgaccctg acagccgata gaagcgccag cacagcctac 240

atggaactga gcagcctgag aagcgaggat accgccgtgt actactgtgg cagagatgcc 300

ggcctggaat attacgccct ggactattgg ggccagggca ccctggttac agtgtcctct 360

gcctctacaa agggcccctc cgtttttcca ctggctccta gcagcaagag cacatctggt 420

ggaacagccg ctctgggctg cctggtcaag gattactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480

tggaatagcg gagcactgac aagcggcgtg cacacatttc cagccgtgct gcaaagcagc 540

ggcctgtact ctctgtctag cgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tcgacaagag agtggaaccc 660

aagtcttgtg gtggcggagg atctggcgga ggcggatctg aagttcagct tgttgaatct 720

ggcggcggac tggtgcaacc tggcggatct ctgaaactgt cttgtgccgc ctccggcttc 780

accttcaata cctacgccat gaactgggtt cgacaagcct ccggcaaagg actggaatgg 840

gtcggacgga tcagaagcaa gtacaacaac tacgccacct actacgccga ctccgtgaag 900

gacagattca ccatcagccg ggacgactcc aagagcaccc tgtacctcca gatgaactcc 960

ctgaaaaccg aggacacagc cgtctattat tgcgtgcggc acggcaactt cggcaacagc 1020

tatgtgtctt ggtttgccta ctggggacag ggaaccctcg tgaccgtttc ttcaggcggc 1080

ggtggtagtg gcggtggtgg tagcggaggc ggtggatcag gtggcggcgg ttctcaagct 1140

gtggtcacac aagagcccag cctgacagtt tctcctggcg gaaccgtgac actgacctgt 1200

agatctagca ccggcgcagt gaccaccagc aattacgcta actgggtgca gcagaagccc 1260

ggccaagctc ctagaggact gatcggaggc acaaacaaga gagccccttg gacaccagcc 1320

agattttctg gctctctgct gggcgataag gccgctctta cactgtctgg cgcacagcct 1380

gaagatgagg ccgagtactt ttgcgccctg tggtacagca acctgtgggt gttcggcgga 1440

ggaacaaagc tgacagttct tggaggcggc ggaagcgaca agacccacac atgtcctcca 1500

tgtcctgctc cagaactgct gggagcccct agcgttttcc tgtttcctcc aaagccaaag 1560

gacaccctga tgatcagcag aacccctgaa gtgacctgtg tggtggtggc cgtgaagcac 1620

gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1680

accaagccta gagaggaaca gtacaacagc acctacagag tggtgtccgt gctgacagtg 1740
ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1800
gccgctccta tcgagaaaac catctctaag gccaagggcc agcctcggga acctcaagtg 1860
tgcactcttc cacctagccg ggaagagatg accaagaacc aggtgtcact gagctgcgcc 1920
gtgaagggct tctacccttc tgatatcgcc gtggaatggg agagcaacgg ccagccagag 1980
aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctggtgtct 2040
aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg ttctgtgatg 2100

cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgagccc cggcaaa 2157

<210> 1122
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1122

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45
Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60
Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Leu Leu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140
Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1123

<211> 978

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1123

tctcagcaga tctatggcgt ggtgtacggc aacgtgacct tccacgtgcc aagcaacgtg 60

cccctgaaag aggtgctctg gaagaaacag aaagacaagg tggccgagct ggaaaacagc 120

gagttcagag ccttcagcag cttcaagaac cgggtgtacc tggataccgt gtccggcagc 180

ctgaccatct acaatctgac cagcagcgac gaggacgagt acgagatgga aagccccaac 240

atcaccgaca ccatgaagtt ctttctgtac gtgctggaaa gcggcggagg cggctctgat 300

aagacacaca catgtcctcc atgtcctgct ccagaactgc tgggagcccc tagcgttttc 360

ctgtttcctc caaagccaaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgt 420

gtggtggtgg ccgtgaagca cgaagatccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc 480

gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga 540

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 600

aaggtgtcca acaaggccct ggccgctcct atcgagaaaa ccatctctaa ggccaagggc 660

cagcctcggg aaccacaggt ttacaccctg cctccatgcc gggaagagat gaccaagaat 720

caggtgtccc tgtggtgcct ggtcaagggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 780

gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctcctgtgct ggacagcgac 840

ggctcattct tcctgtacag caagctgaca gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 900

gtgttcagct gttctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtctctg 960

tctctgagcc ccggcaaa 978

<210> 1124

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1124

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1125

<211> 2157

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1125

caggttcaac tggttcagag cggagccgaa gtgaagaaac ctggggccag cgtgaaggtg 60

tcctgtaaag ccagcggcta cacctttacc acctactgga ttcagtgggt ccgacaggcc 120

cctggacaga gacttgaatg gatgggagct gtgtaccccg gcgacgccga taccagatac 180

acccagaaat tccagggcag agtgaccctg acagccgata gaagcgccag cacagcctac 240

atggaactga gcagcctgag aagcgaggat accgccgtgt actactgtgg cagagatgcc 300

ggcctggaat attacgccct ggactattgg ggccagggca ccctggttac agtgtcctct 360

gcctctacaa agggcccctc cgtttttcca ctggctccta gcagcaagag cacatctggt 420

ggaacagccg ctctgggctg cctggtcaag gattactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480

tggaatagcg gagcactgac aagcggcgtg cacacatttc cagccgtgct gcaaagcagc 540

ggcctgtact ctctgtctag cgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tcgacaagag agtggaaccc 660

aagtcttgtg gtggcggagg atctggcgga ggcggatctg aagttcagct tgttgaatct 720

ggcggcggac tggtgcaacc tggcggatct ctgaaactgt cttgtgccgc ctccggcttc 780

accttcaata cctacgccat gaactgggtt cgacaagcct ccggcaaagg actggaatgg 840

gtcggacgga tcagaagcaa gtacaacaac tacgccacct actacgccga ctccgtgaag 900

gacagattca ccatcagccg ggacgactcc aagagcaccc tgtacctcca gatgaactcc 960

ctgaaaaccg aggacacagc cgtctattat tgcgtgcggc acggcaactt cggcaacagc 1020

tatgtgtctt ggtttgccta ctggggacag ggaaccctcg tgaccgtttc ttcaggcggc 1080

ggtggtagtg gcggtggtgg tagcggaggc ggtggatcag gtggcggcgg ttctcaagct 1140

gtggtcacac aagagcccag cctgacagtt tctcctggcg gaaccgtgac actgacctgt 1200

agatctagca ccggcgcagt gaccaccagc aattacgcta actgggtgca gcagaagccc 1260

ggccaagctc ctagaggact gatcggaggc acaaacaaga gagccccttg gacaccagcc 1320

agattttctg gctctctgct gggcgataag gccgctctta cactgtctgg cgcacagcct 1380

gaagatgagg ccgagtactt ttgcgccctg tggtacagca acctgtgggt gttcggcgga 1440

ggaacaaagc tgacagttct tggaggcggc ggaagcgaca agacccacac atgtcctcca 1500

tgtcctgctc cagaagctgc tggcggaccc tccgtgtttc tgttccctcc aaagccaaag 1560

gacaccctga tgatcagcag aacccctgaa gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtctcac 1620

gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1680

accaagccta gagaggaaca gtacaacagc acctacagag tggtgtccgt gctgacagtg 1740

ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1800

cctgctccta tcgagaaaac catcagcaag gccaagggcc agcctaggga acctcaagtg 1860

tgcactctgc ctccaagccg ggaagagatg accaagaatc aggtgtccct gagctgcgcc 1920

gtgaagggct ttaccccttc cgatatcgcc gtggaatggg agagcaatgg ccagccagag 1980

aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctggtgtct 2040

aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg ttctgtgatg 2100

cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgagccc cggcaaa 2157

<210> 1126

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1126

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 1127

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1127

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270
Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335
Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400
Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430
Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460
Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro

610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala

625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

705 710 715

<210> 1128

<211> 2157

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1128

caggttcaac tggttcagag cggagccgaa gtgaagaaac ctggggccag cgtgaaggtg 60

tcctgtaaag ccagcggcta cacctttacc acctactgga ttcagtgggt ccgacaggcc 120

cctggacaga gacttgaatg gatgggagct gtgtaccccg gcgacgccga taccagatac 180

acccagaaat tccagggcag agtgaccctg acagccgata gaagcgccag cacagcctac 240

atggaactga gcagcctgag aagcgaggat accgccgtgt actactgtgg cagagatgcc 300

ggcctggaat attacgccct ggactattgg ggccagggca ccctggttac agtgtcctct 360

gcctctacaa agggcccctc cgtttttcca ctggctccta gcagcaagag cacatctggt 420

ggaacagccg ctctgggctg cctggtcaag gattactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc 480

tggaatagcg gagcactgac aagcggcgtg cacacatttc cagccgtgct gcaaagcagc 540

ggcctgtact ctctgtctag cgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tcgacaagag agtggaaccc 660

aagtcttgtg gtggcggagg atctggcgga ggcggatctg aagttcagct tgttgaatct 720

ggcggcggac tggtgcaacc tggcggatct ctgaaactgt cttgtgccgc ctccggcttc 780

accttcaata cctacgccat gaactgggtt cgacaagcct ccggcaaagg actggaatgg 840

gtcggacgga tcagaagcaa gtacaacaac tacgccacct actacgccga ctccgtgaag 900

gacagattca ccatcagccg ggacgactcc aagagcaccc tgtacctcca gatgaactcc 960

ctgaaaaccg aggacacagc cgtctattat tgcgtgcggc acggcaactt cggcaacagc 1020

tatgtgtctt ggtttgccta ctggggacag ggaaccctcg tgaccgtttc ttcaggcggc 1080

ggtggtagtg gcggtggtgg tagcggaggc ggtggatcag gtggcggcgg ttctcaagct 1140

gtggtcacac aagagcccag cctgacagtt tctcctggcg gaaccgtgac actgacctgt 1200

agatctagca ccggcgcagt gaccaccagc aattacgcta actgggtgca gcagaagccc 1260

ggccaagctc ctagaggact gatcggaggc acaaacaaga gagccccttg gacaccagcc 1320

agattttctg gctctctgct gggcgataag gccgctctta cactgtctgg cgcacagcct 1380

gaagatgagg ccgagtactt ttgcgccctg tggtacagca acctgtgggt gttcggcgga 1440

ggaacaaagc tgacagttct tggaggcggc ggaagcgaca agacccacac atgtcctcca 1500
tgtcctgctc cagaagctgc tggcggaccc tccgtgtttc tgttccctcc aaagccaaag 1560
gacaccctga tgatcagcag aacccctgaa gtgacctgcg tggtggtgga tgtgaagcac 1620
gaggacccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 1680
accaagccta gagaggaaca gtacaacagc acctacagag tggtgtccgt gctgacagtg 1740
ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg 1800
gccgctccta tcgagaaaac catctctaag gccaagggcc agcctcggga acctcaagtg 1860

tgcactcttc cacctagccg ggaagagatg accaagaacc aggtgtcact gagctgcgcc 1920
gtgaagggct tctacccttc tgatatcgcc gtggaatggg agagcaacgg ccagccagag 1980
aacaactaca agaccacacc tcctgtgctg gacagcgacg gctcattctt cctggtgtct 2040
aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg 2100
cacgaggccc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgagccc cggcaaa 2157

<210> 1129

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1129

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45
Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110
Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 1130

<211> 978

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1130

tctcagcaga tctatggcgt ggtgtacggc aacgtgacct tccacgtgcc aagcaacgtg 60

cccctgaaag aggtgctctg gaagaaacag aaagacaagg tggccgagct ggaaaacagc 120

gagttcagag ccttcagcag cttcaagaac cgggtgtacc tggataccgt gtccggcagc 180

ctgaccatct acaatctgac cagcagcgac gaggacgagt acgagatgga aagccccaac 240

atcaccgaca ccatgaagtt ctttctgtac gtgctggaaa gcggcggagg cggctctgat 300

aagacacaca catgtcctcc atgtcctgct ccagaagcag ctggcggacc ctctgttttc 360

ctgtttccac ctaagccaaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgc 420

gtggtggtgg atgtgaagca cgaggacccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc 480

gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga 540

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 600

aaggtgtcca acaaggccct ggccgctcct atcgagaaaa ccatctctaa ggccaagggc 660

cagcctcggg aaccacaggt ttacaccctg cctccatgcc gggaagagat gaccaagaat 720

caggtgtccc tgtggtgcct ggtcaagggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 780

gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctcctgtgct ggacagcgac 840

ggctcattct tcctgtacag caagctgaca gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 900

gtgttcagct gtagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtctctg 960

tctctgagcc ccggcaaa 978

<210> 1131

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1131

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
    210                 215                 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
```

225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
610 615 620

Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1132

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1132

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ala Asn Phe Pro Leu
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 1133

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1133

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 1134

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1134

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
290 295 300
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320
Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
355 360 365
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln
370 375 380
Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val
405 410 415
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn
420 425 430
Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
435 440 445
Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala
450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly
465 470 475 480
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
485 490 495
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val

500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro

610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala

625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

705 710 715

<210> 1135

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1135

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1136
<211> 719
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1136
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Lys His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715
<210> 1137
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 1137
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe

35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60
Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140
Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1138
<211> 719
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1138
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Ala Pro Ser Val

500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro

610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala

625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1139
<211> 326
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1139
Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15
Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30
Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60
Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80
Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

100 105 110

Leu Leu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1140

<211> 719

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1140

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro

610 615 620

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala

625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1141

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1141

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1142
<211> 719
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1142
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Val Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Gly Arg Asp Ala Gly Leu Glu Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala

245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

260 265 270

Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr

275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr

290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

305 310 315 320

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn

325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln

370 375 380

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys

385 390 395 400

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn

420 425 430

Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

435 440 445

Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala

450 455 460

Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly

465 470 475 480

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His

485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

530 535 540
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

595 600 605
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
610 615 620
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
625 630 635 640
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

660 665 670
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 1143

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1143

Ser Gln Gln Ile Tyr Gly Val Val Tyr Gly Asn Val Thr Phe His Val
1 5 10 15

Pro Ser Asn Val Pro Leu Lys Glu Val Leu Trp Lys Lys Gln Lys Asp
20 25 30

Lys Val Ala Glu Leu Glu Asn Ser Glu Phe Arg Ala Phe Ser Ser Phe
35 40 45

Lys Asn Arg Val Tyr Leu Asp Thr Val Ser Gly Ser Leu Thr Ile Tyr
50 55 60

Asn Leu Thr Ser Ser Asp Glu Asp Glu Tyr Glu Met Glu Ser Pro Asn
65 70 75 80

Ile Thr Asp Thr Met Lys Phe Phe Leu Tyr Val Leu Glu Ser Gly Gly
85 90 95

Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
100 105 110

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 1144
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1144
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 1145

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1145

gcccctgaag ccgccggcgg accctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctggccgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgcccccca gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca cccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1146

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1146

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 1147
<211> 651
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1147
gcccctgaag ccgccggcgc cccctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60
ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac 120
cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180
cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240
caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctgcctgcc 300
cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360
ctgccccccca gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480
tacaagacca ccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540
accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600
gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651
<210> 1148
<211> 217
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1148

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 1149

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1149

gcccctgaag ccgccggcgg accctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctgggcgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgcccccca gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1150

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1150

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 1151

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1151

gcccctgaag ccgccggcgg accctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggacgtgaa gcacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctggccgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgccccccа gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1152

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 1152

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Ala Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 1153

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1153

gcccctgaac tgctgggcgg accctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggccgtgaa gcacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctggccgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgcccccca gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca cccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1154

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1154

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 1155

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1155

gcccctgaac tgctgggcgc cccctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggccgtgtc ccacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctggccgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgcccccca gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1156

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1156

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Ala Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 1157

<211> 651

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1157

gcccctgaac tgctgggcgc cccctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggccgtgaa gcacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctggccgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgccccccа gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca cccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1158

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1158

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95
Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 1159
<211> 651
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1159

gcccctgaac tgctgggcgg accctccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60

ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggccgtgtc ccacgaggac 120

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaagtct ccaacaaggc cctggccgcc 300

cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacaca 360

ctgcccccca gccgggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtcaag 420

ggcttctacc ccagcgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggacagc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1160

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 1161
<211> 651
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<400> 1161
gcccctgaac tgctgggagg ccctagcgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 60
ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc tgtgtggtgg tggccgtgtc tcacgaggac 120
cctgaagtga agtttaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 180

cccagagagg aacagtacgc cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac agtgctgcac 240
caggactggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaggtgt ccaacaaggc cctggccgct 300
cccatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagcccc gcgaacccca ggtgtacaca 360
ctgcccccta gcagggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctcgtgaag 420
ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 480

tacaagacca ccccccctgt gctggactcc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540

accgtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttca gctgctccgt gatgcacgag 600

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgagcctga gccccggcaa a 651

<210> 1162

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1162

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 1163

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1163

gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgaagctg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcaac acctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

tctggcaagg gcctggaatg ggtgggacgg atcagaagca agtacaacaa ttacgccacc 180

tactacgccg acagcgtgaa ggaccggttc accatcagcc gggacgacag caagagcacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgtgcgg 300

cacggcaact tcggcaacag ctatgtgtct tggtttgcct actggggcca gggcaccctc 360

gtgacagtga gctcagctag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc gcccagcagc 420

aagagcacca gcggcggcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480

ccagtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgacctccg gcgtgcacac cttccccgcc 540

gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600

ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagtgg agcccaagag ctgcgacaag acccacacct gccccccctg tcctgccccc 720

gaactgctgg gcggaccctc cgtgttcctg ttcccccaa agcccaagga caccctgatg 780

atcagccgga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccacga ggaccctgaa 840

gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960

tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaaa gtctccaaca aggccctgcc tgccccatc 1020

gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta cacactgccc 1080

cccagccggg acgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt caagggcttc 1140

taccccagcg atatcgccgt ggaatgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200

accacccccc ctgtgctgga cagcgacggc tcattcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260

gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg ttcagctgca gcgtgatgca cgaggccctg 1320

cacaaccact acacccagaa gtccctgagc ctgagccccg gcaaa 1365

<210> 1164

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1164

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 1165

<211> 1365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1165

gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgaagctg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcaac acctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

tctggcaagg gcctggaatg ggtgggacgg atcagaagca agtacaacaa ttacgccacc 180

tactacgccg acagcgtgaa ggaccggttc accatcagcc gggacgacag caagagcacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcgtgcgg 300

cacggcaact tcggcaacag ctatgtgtct tggtttgcct actggggcca gggcaccctc 360

gtgacagtga gctcagctag caccaagggc cccagcgtgt tccccctggc gcccagcagc 420

aagagcacca gcggcggcac agccgccctg ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgag 480

ccagtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc ctgacctccg gcgtgcacac cttccccgcc 540

gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc 600

ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaggtgg agcccaagag ctgcgacaag acccacacct gccccccctg tcctgccccc 720

gaactgctgg gcggaccctc cgtgttcctg ttcccccccaa agcccaagga caccctgatg 780

atcagccgga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggacg tgtcccacga ggaccctgaa 840

gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga 900

gaggaacagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac 960
tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaaa gtctccaaca aggccctgcc tgcccccatc 1020
gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccccgcgagc cccaggtgta cacactgccc 1080
cccagccggg acgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt caagggcttc 1140
taccccagcg atatcgccgt ggaatgggag agcaacggcc agcccgagaa caactacaag 1200
accacccccc ctgtgctgga cagcgacggc tcattcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg 1260
gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg ttcagctgca gcgtgatgca cgaggccctg 1320

cacaaccact acacccagaa gtccctgagc ctgagccccg gcaaa 1365

<210> 1166
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 1166

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 1167

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1167

caggctgtcg tgacccagga acctagcctg accgtgtctc ctggcggaac cgtgaccctg 60

acctgtagat ctagcacagg cgccgtgacc accagcaact acgccaattg ggtgcagcag 120

aagcccggcc aggctcctag aggactgatc ggcggcacca acaagagagc cccttggacc 180

cctgccagat tcagcggctc tctgctggga gataaggccg ccctgacact gtctggcgcc 240

cagcctgagg atgaggccga gtacttttgc gccctgtggt acagcaacct gtgggtgttc 300

ggcggaggca ccaagctgac cgtgctgggc cagcctaagg ccgctccctc cgtgaccctg 360

ttccccccca gctccgagga actgcaggcc aacaaggcca ccctggtgtg cctgatcagc 420

gacttctacc ctggcgccgt gaccgtggcc tggaaggccg acagcagccc cgtgaaggcc 480

ggcgtggaga caaccacccc cagcaagcag agcaacaaca agtacgccgc cagcagctac 540

ctgagcctga cccccgagca gtggaagagc cacagaagct acagctgcca ggtcacccac 600

gagggcagca ccgtggagaa aaccgtggcc cccaccgagt gcagc 645

<210> 1168

<211> 978

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 1168

tctcagcaga tctatggcgt ggtgtacggc aacgtgacct tccacgtgcc aagcaacgtg 60

cccctgaaag aggtgctctg gaagaaacag aaagacaagg tggccgagct ggaaaacagc 120

gagttcagag ccttcagcag cttcaagaac cgggtgtacc tggataccgt gtccggcagc 180

ctgaccatct acaatctgac cagcagcgac gaggacgagt acgagatgga aagccccaac 240

atcaccgaca ccatgaagtt ctttctgtac gtgctggaaa gcggcggagg cggctctgat 300

aagacacaca catgtcctcc atgtcctgct ccagaagcag ctggcggacc ctctgttttc 360

ctgtttccac ctaagccaaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgc 420

gtggtggtgg atgtgtctca cgaggacccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc 480

gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga 540

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 600

aaggtgtcca acaaggccct gcctgctcct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc 660

cagccaagag aaccccaggt ttacaccctg cctccatgcc gggaagagat gaccaagaat 720

caggtgtccc tgtggtgcct ggtcaagggc ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg 780

gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagaccacac ctcctgtgct ggacagcgac 840

ggctcattct tcctgtacag caagctgaca gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac 900

gtgttcagct gttctgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaagtctctg 960

tctctgagcc ccggcaaa 978