



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0116578
(43) 공개일자 2022년08월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2878 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7027870(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년05월28일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2016-7036746
원출원일자(국제) 2015년05월28일
심사청구일자 2020년05월27일
(85) 번역문제출일자 2022년08월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/032895
(87) 국제공개번호 WO 2015/184099
국제공개일자 2015년12월03일
(30) 우선권주장
62/004,071 2014년05월28일 미국(US)
62/161,250 2015년05월13일 미국(US)

(71) 출원인
아게누스 인코포레이티드
미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 포브스 로드 3
메모리얼 슬로안 케터링 캔서 센터
미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275
루드비히 인스티튜트 포 캔서 리서치 리미티드
스위스 취리히 체하-8001 슈타델호퍼슈트라세 22
(72) 발명자
레제 올리비에
프랑스 에프-74800 생-시스 루프 데 뤼세 603
지베르트 폴커
독일 79539 로라호 톨링거 슈트라세 261체
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 항-GITR 항체 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 인간 글루코코르티코이드-유도된 TNFR 패밀리 관련된 수용체(GITR)에 특이적으로 결합하는 항체 및 그와 같은 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 구체적인 측면에서, 상기 항체는 인간 GITR에 특이적으로 결합하고 GITR 활성을 조절하고, 예를 들면, 그와 같은 항체를 이용하여 GITR 활성을 향상시키거나, 활성화시키거나 또는 유도한다. 본 개시내용은 또한, 인간 GITR에 특이적으로 결합하고 GITR 활성을 조절하는, 예를 들면, GITR 활성을 향상시키거나, 활성화시키거나 또는 유도하는 항체를 투여함으로써, 장애, 예컨대 암 및 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/34 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

C07K 2317/75 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

판 디크 마르크

네덜란드 엔엘-3722제트에이치 빌트호펜 하일란 16

세어 데이비드

미국 10543 뉴욕주 매머로넥 스튜어트 애비뉴 910
아파트먼트 5이

츠지 다케마사

미국 14221 뉴욕주 윌리엄스빌 팜데일 드라이브
249 아파트먼트 넘버5

리터 게르트

미국 10017 뉴욕주 뉴욕 씨드 애비뉴 666 28층 루
드비히 인스티튜트 포 캔서 리서치 씨/오

곤잘레스 애나 엠

미국 02141 매사추세츠주 캠브리지 유니언 테라스
2에이

월슨 니콜라스 에스

미국 02144 매사추세츠주 소머빌 일렉트릭 애비뉴
68 아파트먼트 1

자파소디 로버타

미국 10044 뉴욕주 뉴욕 메인 스트리트 475 아파트
먼트 2유

머굽 타하

미국 07306 뉴저지주 저지 시티 휴런 애비뉴 10 아
파트먼트 14케이

월쵸크 제드 데이비드

미국 10016 뉴욕주 뉴욕 이스트 30번 스트리트 333
아파트먼트 17씨

언더우드 데니스 제이

미국 02130 매사추세츠주 자메이카 플레인 존 에이
앤드류 스트리트 28

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는, 인간 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련된 단백질(GITR)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체:

(a) 하기를 포함하는 중쇄:

(i) $X_1YX_2MX_3$ (서열식별번호: 7)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH) CDR1

(상기 서열 중,

X_1 은 D, E 또는 G 이고;

X_2 는 A 또는 V 이고;

X_3 은 Y 또는 H 임);

(ii) $X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$ (서열식별번호: 8)의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2

(상기 서열 중,

X_1 은 V 또는 L 이고;

X_2 는 R, K 또는 Q 이고;

X_3 은 Y 또는 F 이고;

X_4 는 D, E 또는 G 이고;

X_5 는 V 또는 L 이고;

X_6 은 T 또는 S 이고;

X_7 은 K, R 또는 Q 이고;

X_8 은 D, E 또는 G 임); 및

(iii) SGTVRGFAY(서열식별번호: 9)의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3;

및/또는

(b) 하기를 포함하는 경쇄:

(i) $KSSQSLLNSX_1NQKNYLX_2$ (서열식별번호: 10)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL) CDR1

(상기 서열 중,

X_1 은 G 또는 S 이고;

X_2 는 T 또는 S 임);

(ii) WASTRES(서열식별번호: 11)의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2; 및

(iii) QNX_1YSX_2PYT (서열식별번호: 12)의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3

(상기 서열 중,

X_1 은 D 또는 E 이고;

X_2 는 Y, F 또는 S 임).

청구항 2

제 1 항에 있어서, 하기인 단리된 항체:

- (a) 상기 VH CDR1 은 서열식별번호: 13, 19 내지 23, 35 및 116 내지 119 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함함;
- (b) 상기 VH CDR2 는 서열식별번호: 14, 24 내지 33, 114, 115, 120 내지 188 및 194 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함함;
- (c) 상기 VH CDR3 은 서열식별번호: 15, 34 및 189로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함함;
- (d) 상기 VL CDR1 은 서열식별번호: 16 및 101 내지 104 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함함;
- (e) 상기 VL CDR2 는 서열식별번호: 17 및 105 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함함; 및/또는
- (f) 상기 VL CDR3 은 서열식별번호: 18, 106 내지 109, 192 및 193 으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함함.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 하기인 단리된 항체:

- (a) 상기 VH CDR1 은 서열식별번호: 13 의 아미노산 서열을 포함함;
- (b) 상기 VH CDR2 는 서열식별번호: 14 의 아미노산 서열을 포함함;
- (c) 상기 VH CDR3 은 서열식별번호: 15 의 아미노산 서열을 포함함;
- (d) 상기 VL CDR1 은 서열식별번호: 16 의 아미노산 서열을 포함함;
- (e) 상기 VL CDR2 는 서열식별번호: 17 의 아미노산 서열을 포함함; 및/또는
- (f) 상기 VL CDR3 은 서열식별번호: 18 의 아미노산 서열을 포함함.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

- (a) 상기 VH 는 서열식별번호: 201, 206 및 215 내지 389 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고/하거나;
- (b) 상기 VL 은 서열식별번호: 202, 207, 208 및 400 내지 519 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

- (a) 상기 VH 는 서열식별번호: 206 의 아미노산 서열을 포함하고/하거나;
- (b) 상기 VL 은 서열식별번호: 208 의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 중쇄는 인간 면역글로불린 중쇄 불변영역을 포함하고/하거나 상기 경쇄는 인간 면역글로불린 경쇄 불변영역을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

- (a) 상기 중쇄 불변 영역은 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂ 로 구성된 인간 면역글로불린의 군으로부터

선택되고/되거나;

(b) 상기 경쇄 불변 영역은 IgG κ 및 IgG λ 로 구성된 인간 면역글로불린의 군으로부터 선택되는, 단리된 항체.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

(a) 상기 중쇄 불변 영역은 인간 IgG₁ 또는 IgG₄ 중쇄 불변 영역을 포함하고/하거나;

(b) 상기 경쇄 불변 영역은 인간 IgG κ 경쇄 불변 영역을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

(a) 상기 중쇄는 서열식별번호: 553, 554, 567 내지 570, 581 및 582 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고/하거나;

(b) 상기 경쇄는 서열식별번호: 555, 556 및 571 내지 576 으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

(a) 상기 중쇄는 서열식별번호: 567 또는 554 의 아미노산 서열을 포함하고/하거나;

(b) 상기 경쇄는 서열식별번호: 576 의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 항체.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 항체는 인간 GITR의 활성을 유도하거나, 활성화시키거나 또는 향상시키는, 단리된 항체.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 항체는 TCR 유발과는 독립적인 세포에서 인간 GITR의 활성을 유도하거나, 활성화시키거나 또는 향상시키는, 단리된 항체.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 항체는 이중특이적인, 단리된 항체.

청구항 14

인간 GITR에 특이적으로 결합하고, 제 1 항의 단리된 항체와 동일한 인간 GITR의 에피토프에 결합하는, 단리된 항체.

청구항 15

제 1 항의 단리된 항체를 인코딩하는 단리된 핵산 분자.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 하기를 인코딩하는 단리된 핵산 분자:

(a) 서열식별번호: 13, 19 내지 23, 35 및 116 내지 119 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1;

(b) 서열식별번호: 14, 24 내지 33, 114, 115, 120 내지 188 및 194 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2;

(c) 서열식별번호: 15, 34 및 189로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3;

- (d) 서열식별번호: 16 및 101 내지 104 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1;
- (e) 서열식별번호: 17 및 105 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2; 및/또는
- (f) 서열식별번호: 18, 106 내지 109, 192 및 193 으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 하기를 인코딩하는 단리된 핵산 분자:

- (a) 서열식별번호: 13 의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1;
- (b) 서열식별번호: 14 의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2;
- (c) 서열식별번호: 15 의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3;
- (d) 서열식별번호: 16 의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1;
- (e) 서열식별번호: 17 의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2; 및/또는
- (f) 서열식별번호: 18 의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3.

청구항 18

제 15 항에 있어서, 하기를 인코딩하는 단리된 핵산 분자:

- (a) 서열식별번호: 201, 206 및 215 내지 389 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및/또는;
- (b) 서열식별번호: 202, 207, 208 및 400 내지 519 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VL.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 하기를 인코딩하는 단리된 핵산 분자:

- (a) 서열식별번호: 206 의 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및/또는
- (b) 서열식별번호: 208 의 아미노산 서열을 포함하는 VL.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 하기를 인코딩하는 단리된 핵산 분자:

- (a) 인간 면역글로불린 중쇄 불변영역을 포함하는 중쇄 불변 영역; 및/또는
- (b) 인간 면역글로불린 경쇄 불변영역을 포함하는 경쇄 불변 영역.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 하기를 인코딩하는 단리된 핵산 분자:

- (a) IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂ 로 구성된 인간 면역글로불린의 군으로부터 선택되는 중쇄 불변 영역; 및/또는
- (b) IgG_K 및 IgG_L 로 구성된 인간 면역글로불린의 군으로부터 선택되는 경쇄 불변 영역.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 하기를 인코딩하는 단리된 핵산 분자:

- (a) 인간 IgG₁ 또는 IgG₄ 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 불변 영역; 및/또는
- (b) 인간 IgG_K 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄 불변 영역.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 하기를 인코딩하는 단리된 핵산 분자:

- (a) 서열식별번호: 553, 554, 567 내지 570, 581 및 582 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는
- (b) 서열식별번호: 555, 556 및 571 내지 576 으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 하기를 인코딩하는 단리된 핵산 분자:

- (a) 서열식별번호: 567 또는 554 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는
- (b) 서열식별번호: 576 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.

청구항 25

제 15 항의 단리된 핵산 분자를 포함하는 단리된 벡터.

청구항 26

제 1 단리된 벡터 및 제 2 단리된 벡터를 포함하는 조성물로서,

- (a) 상기 제 1 단리된 벡터는 제 15 항의 중쇄를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하고;
- (b) 상기 제 2 단리된 벡터는 제 15 항의 경쇄를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는, 조성물.

청구항 27

제 15 항의 단리된 핵산 분자를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 28

제 25 항의 단리된 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 29

제 26 항의 조성물을 포함하는 단리된 숙주 세포.

청구항 30

제 27 항, 제 28 항 또는 제 29 항에 있어서, 조직 배양에서 E. 콜라이(*E. coli*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 바실러스(*Bacillus*), 스트렙토마이세스(*Streptomyces*), 효모, CHO, YB/20, NS0, PER-C6, HEK-293T, NIH-3T3, HeLa, BHK, Hep G2, SP2/0, R1.1, B-W, L-M, COS 1, COS 7, BSC1, BSC40, BMT10 세포, 식물 세포, 곤충 세포, 및 인간 세포로 구성된 군으로부터 선택되는, 단리된 숙주 세포.

청구항 31

제 30 항에 있어서, CHO 세포인, 단리된 숙주 세포.

청구항 32

인간 G1TR에 결합하는 항체를 생산하는 방법으로서, 상기 핵산 분자가 발현되고 상기 항체가 생산되도록, 제 27 항, 제 28 항 또는 제 29 항의 단리된 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 33

제 1 항의 단리된 항체, 제 15 항의 단리된 핵산 분자, 제 25 항의 단리된 벡터, 제 26 항의 조성물 또는 제 27 항, 제 28 항 또는 제 29 항의 단리된 숙주 세포, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 암 치료용 약제학적 조성물.

청구항 34

제 33 항에 있어서, 상기 암은 편평상피 세포암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 위장암, 호지킨 또는 비-호지킨

림프종, 췌장암, 교모세포종, 신경아교종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암종, 골수종, 타액샘 암종, 신장암, 기저 세포 암종, 흑색종, 전립선암, 외음부 암, 갑상선암, 고환암, 식도암, 또는 일종의 두경부암인, 약제학적 조성물.

청구항 35

제 33 항에 있어서, 상기 암은 자궁 내막암, 위장암, 위암, 식도암, 위식도 접합 암종, 두경부 편평 세포 암종, 흑색종, 비-소세포 폐암, 또는 신장 세포 암종인, 약제학적 조성물.

청구항 36

제 1 항의 단리된 항체, 제 15 항의 단리된 핵산 분자, 제 25 항의 단리된 벡터, 제 26 항의 조성물 또는 제 27 항, 제 28 항 또는 제 29 항의 단리된 숙주 세포, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 바이러스성 감염 치료용 약제학적 조성물.

청구항 37

인간 GITR에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서, 상기 인간 GITR 은 서열식별번호: 701 의 아미노산 잔기 26 내지 241 을 포함하고, 상기 항체는 서열식별번호: 701 의 아미노산 잔기 62 및 63 으로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 아미노산 잔기와 결합하는, 단리된 항체.

청구항 38

제 37 항에 있어서, 상기 항체와 변이체 GITR 사이의 결합은 상기 항체와 상기 인간 GITR 사이의 결합에 비해서 실질적으로 약화되고, 상기 변이체 GITR 은 G63A 아미노산 치환을 제외하고 서열식별번호: 701 의 잔기 26 내지 241 을 포함하는, 단리된 항체.

발명의 설명

기술 분야

서열목록

본원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출되었고, 그 전체가 참고로 편입되어 있는 서열목록을 포함하고 편입된 그 전체가 참고로. 상기 ASCII 복사본(2015년 3월 27일 제작)은 3617.009PC02_SL_Patent In_ST25.txt로 명명되고, 그 크기는 747,129 바이트이다.

1. 분야

본 개시내용은 인간 글루코코르티코이드-유도된 TNFR 패밀리 관련된 수용체 (GITR)에 특이적으로 결합하는 항체 및 그와 같은 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 구체적인 측면에서, 상기 항체는 인간 GITR에 특이적으로 결합하고 GITR 활성을 조절하고, 예를 들면, 그와 같은 항체를 이용하여 활성을 향상시키고, 상기 GITR을 활성화하거나 유도한다. 본 개시내용은 또한, 인간 GITR에 특이적으로 결합하고 GITR 활성을 조절하는 항체를 투여하여, 예를 들면, 활성을 향상시키고, 상기 GITR을 활성화하거나 유도하여 장애, 예컨대 암 및 감염성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

배경 기술

2. 배경

글루코코르티코이드-유도 TNFR-관련 단백질 (GITR), TNFR 상과의 구성원은 선천성 및 후천성 면역 시스템의 많은 성분에서 발현되고 양쪽 후천성 및 선천성 면역을 자극시킨다 (Nocentini G 등, (1994) PNAS 94: 6216-6221; Hanabuchi S 등, (2006) Blood 107:3617-3623; Nocentini G & Riccardi C (2005) Eur J Immunol 35: 1016-1022; Nocentini G 등, (2007) Eur J Immunol 37:1165-1169). T, B, 수지상 (DC) 및 자연 살해 (NK) 세포를 포함하여, 몇 개의 세포 및 조직에서 발현되고, 그리고 항원 제시 세포 (APCs)상에서, 내피 세포상에서, 및 또한 종양 세포에서 주로 발현된, 그의 리간드, GITRL에 의해 활성화된다. GITR/GITRL 시스템은 자가면역/염증성 반응의 성장에 참여하고 감염 및 종양에 대한 반응을 강력하게 한다. 예를 들어, GITR-Fc 융합 단백질을 이용한 동물 치료는 자가면역/염증성 질병을 완화시키면서 그 동안 GITR 유발은 바이러스, 박테리아, 및 기생충

감염의 치료에서, 뿐만 아니라 종양에 대한 면역 반응의 증가에서 유효하다 (Nocentini G 등, (2012) Br J Pharmacol 165: 2089-99). 상기 효과는 하기를 포함하는 몇 개의 동시 기전 때문이다: 효과기 T-세포의 공-활성화, 조절 T (Treg) 세포의 저해, NK-세포 공-활성화, 대식세포의 활성화, 수지상 세포 기능의 조절 및 분출 과정의 조정. GITR의 막 발현은 T 세포 활성화에 따라 증가된다 (Hanabuchi S 등, (2006) *supra*; Nocentini G & Riccardi C *supra*). 그의 유발은 효과기 T 림프구를 공활성화시킨다 (McHugh RS 등, (2002) Immunity 16: 311-323; Shimizu J 등, (2002) Nat Immunol 3: 135-142; Ronchetti S 등, (2004) Eur J Immunol 34: 613-622; Tone M 등, (2003) PNAS 100: 15059-15064). GITR 활성화는 종양 및 바이러스성 감염에 대한 내성을 증가시키고, 자가면역/염증 과정에 관여되고 백혈구 분출을 조정한다 (Nocentini G & Riccardi C (2005) *supra*; Cuzzocrea S 등, (2004) J Leukoc Biol 76: 933-940; Shevach EM & Stephens GL (2006) Nat Rev Immunol 6: 613-618; Cuzzocrea S 등, (2006) J Immunol 177: 631-641; Cuzzocrea S 등, (2007) FASEB J 21: 117-129).

[0007] 인간 GITR은 주변 (비-활성화된) T 세포에서 아주 낮은 수준으로 발현된다. T 세포 활성화 이후, GITR은 양쪽 CD4⁺ 및 CD8⁺ 세포에서 몇일 동안 강력하게 상향조절되고 (Kwon B 등, (1999) J Biol Chem 274: 6056-6061; Gurney AL 등, (1999) Curr Biol 9: 215-218; Ronchetti S 등, (2004) *supra*; Shimizu J 등, (2002) *supra*; Ji HB 등, (2004) *supra*; Ronchetti S 등, (2002) Blood 100: 350-352; Li Z 등, (2003) J Autoimmun 21: 83-92), CD4⁺ 세포는 CD8⁺ 세포보다 더 높은 GITR 발현을 갖는다 (Kober J 등, (2008) Eur J Immunol 38(10): 2678-88; Bianchini R 등, (2011) Eur J Immunol 41(8): 2269-78).

[0008] 조절 면역 반응에서 인간 GITR의 역할이 제공되면, GITR에 특이적으로 결합하는 항체 및 GITR 활성을 조절하는 상기 항체의 용도가 본원에서 제공된다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0009] 3. 요약

[0010] 일 측면에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 항체 및 그것의 단편 이 본 명세서에서 제공된다. 일 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 당해 분야의 숙련가에게 공지되거나 본 명세서에서 기재된 방법에 의해 평가된 바와 같이 GITR에의 결합으로부터 GITR 리간드 (예를 들면, 인간 GITRL)을 부분적으로 억제한다 (참고, 예를 들면, 섹션 6.2.5.2 및 6.2.5.4, 아래). 특정한 구현예에서, 1000ng/ml의 농도에서 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM GITRL의 상기 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 5pg/ml/비드의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에의 결합으로부터 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 80% 미만을 억제한다. 특정 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 40% 내지 70%, 50% 내지 70%, 50% 내지 80%, 또는 40% 내지 80%를 억제한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하는 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 양의 적어도 20%는 하기의 검정에서 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다: (a) 5pg/ml/비드의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)를 비드에 커플링하는 단계; (b) 웰 중 항체와 함께 또는 없이 40 비드/μl의 농도에서 상기 GITR (예를 들면, 인간 GITR) 커플링된 비드를 인큐베이팅하는 단계; (c) 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL)을 상기 웰에 추가하여 0.5nM의 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL) 및 20 비드/μl의 GITR 커플링된 비드의 최종 농도를 얻는 단계; 및 (d) 예를 들면, 서스펜션 어레이 검정으로 상기 GITR (예를 들면, 인간 GITR) 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)를 검출하는 단계. 일부 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하는 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 양의 20% 내지 60%, 20% 내지 50%, 30% 내지 60% 또는 30% 내지 50%는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다.

[0011] 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:

[0012] (a) CDR1 X₁YX₂MX₃ (서열식별번호: 1)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 중쇄 가변 영역 (VH) 상보성 결정 영역 (CDR) 1, 여기서

[0013] X₁은 D, E, G 또는 A이고;

- [0014] X_2 은 A, V, L, I, P, F, M 또는 Y이고; 그리고
- [0015] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F 또는 H이고;
- [0016] (b) $X_1IX_2X_3X_4SGX_5X_6X_7YX_8QKFX_9X_{10}$ (서열식별번호: 2)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2, 여기서
- [0017] X_1 은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고;
- [0018] X_2 은 R, K, H, Q 또는 A이고;
- [0019] X_3 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 P이고;
- [0020] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, 또는 A이고;
- [0021] X_5 은 D, E, G 또는 A이고;
- [0022] X_6 은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고;
- [0023] X_7 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I, P 또는 A이고;
- [0024] X_8 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고;
- [0025] X_9 은 K, R, H, Q 또는 A이고; 그리고
- [0026] X_{10} 은 D, E, G 또는 A이고;
- [0027] (c) $SGTVRGX_1X_2X_3$ (서열식별번호: 3)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3, 여기서
- [0028] X_1 은 F, A, V, L, I, P, M, Y, W, H 또는 S이고;
- [0029] X_2 은 A 또는 D이고; 그리고
- [0030] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H 또는 V이고;
- [0031] (d) $KSSQSX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7KX_8Y LX_9$ (서열식별번호: 4)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1, 식 중:
- [0032] X_1 은 L, A, V, I, P, F 또는 M이고;
- [0033] X_2 은 L, A, V, I, P, F, M 또는 S이고;
- [0034] X_3 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고;
- [0035] X_4 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고;
- [0036] X_5 은 G, N, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고;
- [0037] X_6 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고;
- [0038] X_7 은 Q, G, N, S, T, C, W, Y 또는 A이고;
- [0039] X_8 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고; 그리고
- [0040] X_9 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 A이고;
- [0041] (e) $X_1ASTRX_2X_3$ (서열식별번호: 5)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL

CDR2, 식 중:

- [0042] X_1 은 W, G, N, Q, S, T, C, Y, F, H 또는 A이고;
- [0043] X_2 은 E, D 또는 A이고; 그리고
- [0044] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고; 그리고
- [0045] (f) $QX_1X_2YX_3X_4PYT$ (서열식별번호: 6)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3, 식 중:
- [0046] X_1 은 N, G, Q, S, T, C, W 또는 Y이고;
- [0047] X_2 은 D, E 또는 Y이고; 그리고
- [0048] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고, 그리고
- [0049] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, L, 또는 A이다.
- [0050] 다른 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0051] (a) $X_1YX_2MX_3$ (서열식별번호: 7)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 중쇄 가변 영역 (VH) CDR1, 여기서
- [0052] X_1 은 D, E 또는 G이고;
- [0053] X_2 은 A 또는 V이고; 그리고
- [0054] X_3 은 Y 또는 H이고;
- [0055] (b) $X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$ (서열식별번호: 8)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2, 여기서
- [0056] X_1 은 V 또는 L이고;
- [0057] X_2 은 R, K 또는 Q이고;
- [0058] X_3 은 Y 또는 F이고;
- [0059] X_4 은 D, E 또는 G이고;
- [0060] X_5 은 V 또는 L이고;
- [0061] X_6 은 T 또는 S이고;
- [0062] X_7 은 K, R 또는 Q이고; 그리고
- [0063] X_8 은 D, E 또는 G이고;
- [0064] (c) $SGTVRGFAY$ (서열식별번호: 9)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3;
- [0065] (d) $KSSQSLNLSX_1NQKNYLX_2$ (서열식별번호: 10)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1, 여기서
- [0066] X_1 은 G 또는 S이고; 그리고
- [0067] X_2 은 T 또는 S이고;
- [0068] (e) $WASTRES$ (서열식별번호: 11)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL

CDR2; 및

- [0069] (f) QNX₁YSX₂PYT (서열식별번호: 12)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3, 여기서
- [0070] X₁은 D 또는 E이고; 그리고
- [0071] X₂은 Y, F 또는 S이다.
- [0072] 일부 구현예에서, 하기를 포함하는, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 본 명세서에서 제공된다:
- [0073] (a) X₁YX₂MX₃ (서열식별번호: 1)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 중쇄 가변 영역 (VH) CDR1, 여기서
- [0074] X₁은 D, E, G 또는 A이고;
- [0075] X₂은 A, V, L, I, P, F, M 또는 Y이고; 그리고
- [0076] X₃은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F 또는 H이고;
- [0077] (b) X₁IX₂X₃X₄SGX₅X₆X₇YX₈QKFX₉X₁₀ (서열식별번호: 2)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2, 여기서
- [0078] X₁은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고;
- [0079] X₂은 R, K, H, Q 또는 A이고;
- [0080] X₃은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 P이고;
- [0081] X₄은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, 또는 A이고;
- [0082] X₅은 D, E, G 또는 A이고;
- [0083] X₆은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고;
- [0084] X₇은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I, P 또는 A이고;
- [0085] X₈은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고;
- [0086] X₉은 K, R, H, Q 또는 A이고; 그리고
- [0087] X₁₀은 D, E, G 또는 A이고;
- [0088] (c) SGTVRGX₁X₂X₃ (서열식별번호: 3)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3, 여기서
- [0089] X₁은 F, A, V, L, I, P, M, Y, W, H 또는 S이고;
- [0090] X₂은 A, 또는 D이고; 그리고
- [0091] X₃은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H 또는 V이고;
- [0092] (d) KSSQSX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇KX₈VLX₉ (서열식별번호: 4)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1, 식 중:
- [0093] X₁은 L, A, V, I, P, F 또는 M이고;
- [0094] X₂은 L, A, V, I, P, F, M 또는 S이고;

- [0095] X_3 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고;
- [0096] X_4 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고;
- [0097] X_5 은 G, N, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고;
- [0098] X_6 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고;
- [0099] X_7 은 Q, G, N, S, T, C, W, Y 또는 A이고;
- [0100] X_8 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고; 그리고
- [0101] X_9 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 A이고;
- [0102] (e) $X_1ASTRX_2X_3$ (서열식별번호: 5)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR2, 식 중:
- [0103] X_1 은 W, G, N, Q, S, T, C, Y, F, H 또는 A이고;
- [0104] X_2 은 E, D 또는 A이고; 그리고
- [0105] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고; 그리고
- [0106] (f) $QX_1X_2YX_3X_4PYT$ (서열식별번호: 6)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3, 식 중:
- [0107] X_1 은 N, G, Q, S, T, C, W 또는 Y이고;
- [0108] X_2 은 D, E 또는 Y이고; 그리고
- [0109] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A, 및
- [0110] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, L, 또는 A이다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 13, 19-23, 및 117-119로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR1을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 35 및 서열식별번호: 116으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 14, 24-33, 및 120-188로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 114, 115, 및 194로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 15, 34 및 189로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 16 및 101-104로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR1을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 17 및 105로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR2을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 18, 106-109, 192, 및 193으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체의 상기 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3의 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 6의 항체의 상기 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체의 상기 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 5의 항체의 상기 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 당해 분야의 숙련가에게 공지되거나 본 명세서에서 기재된 방법에 의해 평가되는 바와 같이 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합으로부터 GITRL (예를 들면, 인간

GITRL)을 부분적으로 억제한다 (참고, 예를 들면, 섹션 6.2.5.2 및 6.2.5.4, 아래). 특정 구현예에서, 1000ng/ml의 농도에서 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM GITRL의 상기 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 5pg/ml/비드의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에의 결합으로부터 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 80% 미만을 억제한다. 특정 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 40% 내지 70%, 50% 내지 70%, 50% 내지 80%, 또는 40% 내지 80%를 억제한다. 특정한 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하는 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 양의 적어도 20%는 하기 단계를 포함하는 검정에서 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다: (a) 5pg/ml/비드의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)를 비드에 커플링하는 단계; (b) 웰 중 항체와 함께 또는 없이 40 비드/ μ l의 농도에서 상기 GITR (예를 들면, 인간 GITR) 커플링된 비드를 인큐베이팅하는 단계; (c) 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL)을 상기 웰에 부가하여 0.5nM의 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL) 20 비드/ μ l의 GITR 커플링된 비드의 최종 농도를 얻는 단계; 및 (d) 예를 들면, 서스펜션 어레이 검정으로 상기 GITR (예를 들면, 인간 GITR) 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)를 검출하는 단계. 일부 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하는 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 양의 20% 내지 60%, 20% 내지 50%, 30% 내지 60% 또는 30% 내지 50%는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다.

- [0111] 또 다른 구현예에서, 하기를 포함하는, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 본 명세서에서 제공된다:
- [0112] (a) $X_1YX_2MX_3$ (서열식별번호: 7)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 중쇄 가변 영역 (VH) CDR1, 여기서
- [0113] X_1 은 D, E 또는 G이고;
- [0114] X_2 은 A 또는 V이고; 그리고
- [0115] X_3 은 Y 또는 H이고;
- [0116] (b) $X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$ (서열식별번호: 8)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2, 여기서
- [0117] X_1 은 V 또는 L이고;
- [0118] X_2 은 R, K 또는 Q이고;
- [0119] X_3 은 Y 또는 F이고;
- [0120] X_4 은 D, E 또는 G이고;
- [0121] X_5 은 V 또는 L이고;
- [0122] X_6 은 T 또는 S이고;
- [0123] X_7 은 K, R 또는 Q이고; 그리고
- [0124] X_8 은 D, E 또는 G이고;
- [0125] (c) SGTVRGFAY (서열식별번호: 9)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3;
- [0126] (d) $KSSQSLNLSX_1NQKNYLX_2$ (서열식별번호: 10)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1, 여기서
- [0127] X_1 은 G 또는 S이고; 그리고

- [0128] X_2 은 T 또는 S이고;
- [0129] (e) WASTRES (서열식별번호: 11)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR2; 및
- [0130] (f) QNX₁YSX₂PYT (서열식별번호: 12)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3, 여기서
- [0131] X_1 은 D 또는 E이고; 그리고
- [0132] X_2 은 Y, F 또는 S이다.
- [0133] 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 13, 19-23, 및 117-119로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR1을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 35 및 116으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 14, 24-33, 및 120-188로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 114, 115, 및 194로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 15, 34 및 189로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 16, 및 101-104로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR1을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 17 및 105로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR2를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 18, 106-109, 192, 및 193으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체의 상기 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체의 상기 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본 명세서에서 기재된 방법에 의해 평가된 바와 같이 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합으로 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)을 방지하지 않는다 (참고, 예를 들면, 섹션 6.2.5.2 및 6.2.5.4, 아래). 특정 구현예에서, 1000ng/ml의 농도에서 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM GITRL의 상기 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 5pg/ml/비드의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에의 결합으로부터 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 80% 미만을 억제한다. 특정 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 40% 내지 70%, 50% 내지 70%, 50% 내지 80%, 또는 40% 내지 80%를 억제한다. 특정한 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하는 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 양의 적어도 20%는 하기 단계를 포함하는 검정에서 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다: (a) 5pg/ml/비드의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)를 비드에 커플링하는 단계; (b) 웰 중 항체와 함께 또는 없이 40 비드/ μ l의 농도에서 상기 GITR (예를 들면, 인간 GITR) 커플링된 비드를 인큐베이팅하는 단계; (c) 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL)을 상기 웰에 추가하여 0.5nM의 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL) 및 20 비드/ μ l의 GITR 커플링된 비드의 최종 농도를 얻는 단계; 및 (d) 예를 들면, 서스펜션 어레이 검정으로 상기 GITR (예를 들면, 인간 GITR) 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)를 검출하는 단계. 일부 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하는 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 양의 20% 내지 60%, 20% 내지 50%, 30% 내지 60% 또는 30% 내지 50%는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다.
- [0134] 특정한 구현예에서, 하기를 포함하는 인간 GITR에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다: (a) DYAMY (서열식별번호: 13)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH) CDR1; (b) VIRTYSQDVITYNQKFKD (서열식별번호: 14)의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2; (c) SGIVRGFAY (서열식별번호:

15)의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3; (d) KSSQSLNLSGNQKNLYLT (서열식별번호: 16)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1; (e) WASTRES (서열식별번호: 17)의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (f) QNDYSYPYT (서열식별번호: 18)의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3. 또 다른 구현예에서, 표 1 및 표 2에서의 항체 22의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR 3 를 포함하는 인간 GITR에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 당해 분야의 숙련가에게 공지되거나 본 명세서에서 기재된 방법에 의해 평가되는 바와 같이 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합으로부터 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)을 부분적으로 억제한다 (참고, 예를 들면, 섹션 6.2.5.2 및 6.2.5.4, 아래). 특정 구현예에서, 1000ng/ml의 농도에서 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR 커플링된 비드 (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에의 결합에 대해 5pg/ml/비드의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)의 80% 미만을 억제한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 인간 GITR에 결합하는 인간 GITRL의 50% 내지 70%를 억제한다. 특정한 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하는 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 양의 적어도 20%는 하기 단계를 포함하는 검정에서 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다: (a) 5pg/ml/비드의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)를 비드에 커플링하는 단계; (b) 웰 중 항체와 함께 또는 없이 40 비드/ μ l의 농도에서 상기 GITR (예를 들면, 인간 GITR) 커플링된 비드를 인큐베이팅하는 단계; (c) 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL)을 상기 웰에 부가하여 0.5nM의 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL) 및 20 비드/ μ l의 GITR 커플링된 비드의 최종 농도를 얻는 단계; 및 (d) 예를 들면, 서스펜션 어레이 검정으로 상기 GITR (예를 들면, 인간 GITR) 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)를 검출하는 단계. 일부 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하는 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 양의 20% 내지 60%, 20% 내지 50%, 30% 내지 60% 또는 30% 내지 50%는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체의 부재에서 인간 GITR에 결합하는 인간 GITRL 또는 그것의 항원-결합 단편의 양의 30% 내지 50%는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 인간 GITR에 결합한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 작용적이다.

[0135]

특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 203의 중쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 중쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 201, 서열식별번호: 206, 및 서열식별번호: 215 내지 389로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개 와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 동일한 중쇄 가변 영역 서열의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 그것의 단편은, 인간 유도된 프레임워크 영역을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 인간 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열이거나 그것으로부터 유도된 중쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서 상기 아미노산 서열은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: IGHV1-2*02 (서열식별번호: 601), IGHV1-3*01 (서열식별번호: 602), IGHV1-46*01 (서열식별번호: 603), IGHV1-18*01 (서열식별번호: 604), IGHV1-69*01 (서열식별번호: 605), 및 IGHV7-4-1*02 (서열식별번호: 606). 특정한 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유도된 중쇄 가변 프레임워크 영역은 최대 10개의 아미노산 치환, 결실, 및/또는 삽입, 바람직하게는 최대 10개의 아미노산 치환을 갖는 상기 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유도된 중쇄 가변 프레임워크 영역은 상기 아미노산 서열로 구성되고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 잔기는 상응하는 비-인간 중쇄 가변 프레임워크 영역 중 비슷한 위치에서 발견된 아미노산 대신 쓰인다. 특정한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 그것의 단편은, 아미노산 서열 서열식별번호: 601로부터 유도된 중쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서 아미노산 서열 서열식별번호: 601의 적어도 1종의, 2, 3, 4, 또는 5 (특정 구현예에서 최대 10)개의 아미노산은 상응하는 비-인간 중쇄 가변 프레임워크 영역 중 비슷한 위치에서 발견된 아미노산으로 치환된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 24, 48, 67, 71, 73, 및 94로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 위치에 있고, 여기서 상기 각 그룹 구성원의 아미노산 위치는 카뎃 넘버링에 따라 나타낸다. 특정한 구현예에서, 아미노산 치환은 24G, 48I, 67A, 71V, 73K, 및 94K로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 각 그룹 구성원의 아미노산 위치는 카뎃 넘

버링에 따라 나타낸다.

- [0136] 또 다른 구현예에서, 서열식별번호: 201, 206, 및 서열식별번호: 215 내지 389로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 특정한 구현예에서, 서열식별번호: 203의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 특정한 구현예에서, 서열식별번호: 206의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다.
- [0137] 또 다른 구현예에서, 서열식별번호: 553, 554 및 567 내지 570으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 서열을 포함하는 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 서열식별번호: 581 및 582로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 서열을 포함하는 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다.
- [0138] 또 다른 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 204 또는 서열식별번호: 205의 경쇄 가변 영역 서열의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 202, 서열식별번호: 207, 서열식별번호: 208, 및 서열식별번호: 400-518로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개 와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 경쇄 가변 영역 서열의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 519의 경쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개 와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 경쇄 가변 영역 서열의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 그것의 단편은, 인간 유도된 프레임워크 영역을 갖는 경쇄 가변 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 그것의 단편은, 인간 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열이거나 그것으로부터 유도된 경쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서 상기 아미노산 서열은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: IGKV4-1*01 (서열식별번호: 607) 및 IGKV3-7*02 (서열식별번호: 608). 특정한 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유도된 경쇄 가변 프레임워크 영역은 최대 10개의 아미노산 치환, 결실, 및/또는 삽입, 바람직하게는 최대 10개의 아미노산 치환의 존재를 제외하고는 상기 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유도된 경쇄 가변 프레임워크 영역은 상기 아미노산 서열로 구성되고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 잔기는 상응하는 비-인간 경쇄 가변 프레임워크 영역에서 비슷한 위치에서 발견된 아미노산으로 치환된다. 또 다른 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 제공된 항체 또는 그것의 단편은, 아미노산 서열 서열식별번호: 607 또는 서열식별번호: 608이거나 그것으로부터 유도된 경쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서 적어도 1종의, 2, 3, 4, 또는 5 (특정 구현예에서 최대 10) 아미노산 of 아미노산 서열 서열식별번호: 607 또는 서열식별번호: 608은 상응하는 비-인간 경쇄 가변 프레임워크 영역에서 비슷한 위치에서 발견되는 아미노산으로 치환된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 아미노산 위치 87에서이고, 여기서 상기 아미노산 위치는 카뱃 넘버링에 따라 나타낸다. 특정한 구현예에서, 아미노산 치환은 87H의 아미노산 치환이고, 여기서 상기 아미노산 위치는 카뱃 넘버링에 따라 나타낸다.
- [0139] 또 다른 구현예에서, 서열식별번호: 202, 서열식별번호: 207, 서열식별번호: 208 및 서열식별번호: 400 내지 518로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 서열식별번호: 519의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 특정한 구현예에서, 서열식별번호: 204 또는 서열식별번호: 205의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 특정한 구현예에서, 서열식별번호: 207의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 특정한 구현예에서, 서열식별번호: 208의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이

적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다.

[0140] 또 다른 구현예에서, 서열식별번호: 555, 556 및 571 내지 576으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 서열을 포함하는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다.

[0141] 또 다른 구현예에서, 도 23 또는 도 24A-24C 중 임의의 하나의 표 내의 항체의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 표 17의 항체의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 특정 구현예에서, 하기를 포함하는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다: (a) 서열식별번호: 206의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열식별번호: 207의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역. 또 다른 특정한 구현예에서, 하기를 포함하는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다: (a) 서열식별번호: 206의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열식별번호: 208의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역.

[0142] 특정한 구현예에서, 인간 면역글로불린으로부터 유도된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 및 프레임워크 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 VH CDR1은 DYAMY (서열식별번호: 13)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성되고, VH CDR2는 VIRTYSGDVTYNQKFKD (서열식별번호: 14)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성되고 및 VH CDR3은 SGTVRGFAY (서열식별번호: 15)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 인간 면역글로불린으로부터 유도된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 및 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 VL CDR1은 KSSQSLNLSGNQKNLYLT (서열식별번호: 16)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성되고, VL CDR2는 WASTRES (서열식별번호: 17)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성되고 및 VL CDR3은 QNDYSYPYT (서열식별번호: 18)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 서열식별번호: 201, 203, 206 및 215-389로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208 및 400-518로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 서열식별번호: 519의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 당해 분야의 숙련가에게 공지되거나 본 명세서에서 기재된 방법에 의해 평가되는 바와 같이 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에의 결합으로부터 G1TRL (예를 들면, 인간 G1TRL)을 부분적으로 억제한다 (참고, 예를 들면, 섹션 6.2.5.2 및 6.2.5.4, 아래). 특정 구현예에서, 1000ng/ml의 농도에서 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-G1TR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM G1TRL의 상기 G1TR 커플링된 비드에의 결합에 대해 5pg/ml/비드의 농도에서 비드에 커플링된 G1TR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 G1TR)에의 결합으로부터 0.5nM G1TRL (예를 들면, 인간 G1TRL)의 80% 미만을 억제한다. 특정한 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서의 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 결합하는 G1TRL (예를 들면, 인간 G1TRL)의 양의 적어도 20%는 하기 단계를 포함하는 검정에서 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 결합한다: (a) 5pg/ml/비드의 농도에서 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)를 비드에 커플링하는 단계; (b) 웰 중 항체와 함께 또는 없이 40 비드/ μ l의 농도에서 상기 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR) 커플링된 비드를 인큐베이팅하는 단계; (c) 표지된 G1TRL (예를 들면, 표지된 인간 G1TRL)을 상기 웰에 부가하여 0.5nM의 G1TRL (예를 들면, 인간 G1TRL) 및 20 비드/ μ l의 G1TR 커플링된 비드의 최종 농도를 얻는 단계; 및 (d) 예를 들면, 서스펜션 어레이 검정으로 상기 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR) 커플링된 비드에 결합된 표지된 G1TRL (예를 들면, 인간 G1TRL)를 검출하는 단계. 일부 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 결합하는 G1TRL (예를 들면, 인간 G1TRL)의 양의 20% 내지 60%, 20% 내지 50%, 30% 내지 60% 또는 30% 내지 50%는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 결합한다.

- [0143] 특정한 구현예에서, 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 VH 및 VL은 도 23 또는 도 24A-24C 중 임의의 하나의 항체의 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 구현예에서, 중쇄 가변 영역 (VH) 및 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 VH 및 VL은 표 17의 항체의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0144] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는 중쇄 및/또는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂로 구성된 인간 면역글로불린으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 경쇄 불변 영역은 IgGκ 및 IgGλ로 구성된 인간 면역글로불린으로부터 선택된다. 특정한 구현예에서, IgG₁은 비-푸코실화된 IgG₁이다. 또 다른 특정한 구현예에서, 항체는 N297A 또는 N297Q 돌연변이를 포함하는 IgG₁이다. 또 다른 특정한 구현예에서, 항체는 S228P 돌연변이를 포함하는 IgG₄이다. 또 다른 특정한 구현예에서, 항체는 C127S 돌연변이를 포함하는 IgG₂이다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 서열식별번호: 557-562로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 서열식별번호: 583 및 584로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 아미노산 위치 180에서 N에서 A 또는 Q로의 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 557-560로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 서열식별번호: 588-591로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 서열식별번호: 563-566으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다.
- [0145] 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 553, 554, 및 567 내지 570으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 555, 556, 및 571 내지 576으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 553의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 556의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 554의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 556의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 581의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 556의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 556의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 553의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 555의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 554의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 555의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 567의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 573의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 567의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 576의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 554의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 576의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 581의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 576의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포

합한다: (a) 서열식별번호: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 576의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.

[0146] 또 다른 특정한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 아미노산 위치 298에서 N에서 A 또는 Q로의 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 553의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 555, 556, 및 571 내지 576으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 아미노산 위치 298에서 N에서 A 또는 Q로의 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 553의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 556의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 아미노산 위치 298에서 N에서 A 또는 Q로의 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 553의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 555의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.

[0147] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체와 동일한 GITR (예를 들면, 인간 GITR)의 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 하기 중 각각에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 본 명세서에서 제공된다: i) 인간 GITR (여기서 상기 인간 GITR은 서열식별번호: 701의 잔기 26-241를 포함함) 및 ii) 서열식별번호: 699의 잔기 26-234을 포함하는 사이노몰구스 GITR의 변이체 (여기서 상기 항체는 서열식별번호: 704의 잔기 26-234를 포함하는 사이노몰구스 GITR에 특이적으로 결합하지 않음). 또 다른 구현예에서, 하기 중 각각에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 본 명세서에서 제공된다: i) 인간 GITR (여기서 상기 인간 GITR은 서열식별번호: 701의 잔기 26-241를 포함함) 및 ii) 서열식별번호: 699의 잔기 26-234을 포함하는 사이노몰구스 GITR의 변이체, 여기서 상기 항체는 서열식별번호: 704의 잔기 26-234을 포함하는 사이노몰구스 GITR에 대한 실질적인 결합을 나타내지 않는다. 또 다른 구현예에서, 인간 GITR에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 인간 GITR은 서열식별번호: 701의 잔기 26-241을 포함하고, 여기서 상기 항체와 변이체 GITR 사이의 결합은 상기 항체와 상기 인간 GITR 사이의 결합에 대해 실질적으로 약화되고, 상기 변이체 GITR은 D60A 및 G63A로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 치환을 제외하고 서열식별번호: 701의 잔기 26-241을 포함한다. 일 구현예에서, 치환은 D60A이다 또 다른 구현예에서, 치환은 G63A이다. 또 다른 구현예에서, 인간 GITR에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 인간 GITR은 서열식별번호: 701의 잔기 26-241을 포함하고, 상기 항체는 서열식별번호: 701의 잔기 60-63을 포함하는 에피토프에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 인간 GITR에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 인간 GITR은 서열식별번호: 701의 잔기 26-241을 포함하고, 상기 항체는 서열식별번호: 701의 잔기 60-63에 의해 제시된 아미노산 서열 내의 적어도 1종의 잔기에 결합한다. 일 구현예에서, 항체는 서열식별번호: 701의 잔기 60, 62, 및 63으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1종의 잔기에 결합한다. 일 구현예에서, 항체는 서열식별번호: 701의 잔기 62 및 63으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1종의 잔기에 결합한다. 일 구현예에서, 항체는 인간 GITR의 활성을 활성화하거나 향상시킨다. 또 다른 구현예에서, 인간 GITR에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 제공되고, 여기서 상기 인간 GITR은 서열식별번호: 701의 잔기 26-241을 포함하고, 여기서 상기 항체는 서열식별번호: 701의 잔기 60 또는 63 중 적어도 하나를 포함하는 인간 GITR의 에피토프에 결합한다. 또 다른 구현예에서 인간 GITR에 특이적으로 결합하는 단리된 항체가 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 항체는, 인간 GITR에 대한 결합과 비교하여, D60A 또는 G63A 아미노산 치환의 존재를 제외하고는 인간 GITR과 동일한 단백질에 대한 감소되거나 부재한 결합을 나타낸다. 일 구현예에서, 항체는 인간 GITR의 활성을 유도하고, 활성화하거나 향상시킨다. 또 다른 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 경쟁하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 본 명세서에서 제공된다. 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 자가-경쟁하는 정도로, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 경쟁하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 특정한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 경쟁하는 제1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 제1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 하기 단계를 포함하는 검정에서 결합하기 위해 경쟁한다: (a) 용기에서, GITR-형질감염된 세포를 비표지된 형태의 상기 제1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 함께 인큐베이팅하는 단계; (b) 상기 용기에서, 표지된 형태의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 상기 세포에 부가하고 상기 용기에서 상기 세포를 인큐베이팅하는 단계; 및 (c) 표지된 형태의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 상기 세포에의 결합을 검출하는 단계. 또 다른 특정

한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 경쟁하는 제1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 경쟁은 80% 초과 (예를 들면, 85%, 90%, 95%, 또는 98%, 또는 80% 내지 85%, 80% 내지 90%, 85% 내지 90%, 또는 85% 내지 95%)까지 제1 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 감소된 결합으로서 나타난다.

[0148] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, GITR (예를 들면, 인간 GITR)의 활성을 활성화하고, 유도하거나 향상시킨다. 특정한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 인간화된 항체, 쥐와 항체 또는 키메라성 항체이다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 약 0.5 nM 내지 5 nM 범위의 K_D 로 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 검출가능한 표지를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 단리된다.

[0149] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체 또는 단편은, TCR 유발과는 독립적인 세포에서 인간 GITR의 활성을 유도하고, 활성화하거나 향상시킨다. 특정한 구현예에서, 세포는 T 세포이다. 특정한 구현예에서, 세포는 T 세포가 아니다. 특정한 구현예에서, 세포는 B 세포, 형질 세포, 기억 세포, 천연 살해 세포, 과립구, 중성구, 호산구, 호염기구, 비만 세포, 단핵구, 수지상 세포, 형질세포양 수지상 세포, NKT 세포, 및 대식세포로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는, TCR 유발과는 독립적인 NF- κ B의 활성을 유도하고, 활성화하거나 향상시킨다. 특정 구현예에서, NF- κ B의 활성은, 예를 들면, 하기 단계를 포함하는 검정에서 평가될 수 있다: (a) 예를 들면, 12.5, 10, 5, 2.5, 1.25, 또는 0.625 μ g/ml의 항체 농도에서, 항-CD3 항체의 부재에서, NF- κ B-루시퍼라아제 리포터 작제물 (예를 들면, GloResponse NF- κ B-luc2P 작제물) 및 GITR (예를 들면, 인간 GITR)를 발현시키는 T 세포 (예를 들면, 저켓 세포)를 본 명세서에서 기재된 항체 또는 아이소타입 대조군 항체와 함께 인큐베이팅하는 단계; 및 (b) 예를 들면, EnVision 다중표지 측정장치 2100 을 사용하여 인큐베이션의 예를 들면, 2, 5, 6, 8 또는 18 시간 후에 루시퍼라아제 신호를 판독하는 단계, 여기서 아이소타입 대조군 항체에 대한 양성 루시퍼라아제 신호는 NF- κ B의 활성을 나타낸다. 특정 구현예에서, 루시퍼라아제 신호는 인큐베이션의 5 시간 후에 판독된다.

[0150] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체 또는 단편은, 다작용성 (IFN γ + TNF α) T 세포의 백분율을 증가시킨다. 특정한 구현예에서, 다작용성 (IFN γ + TNF α) T 세포의 백분율의 증가는, 예를 들면, 하기 단계를 포함하는 검정에서 평가될 수 있다: (a) 예를 들면, 인간 PBMC를, 예를 들면, 다양한 차선 농도 (예를 들면, 0.3-5 μ g/ml)의 항-CD3 항체; 및, 예를 들면, 5 μ g/ml에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체, 또는 아이소타입 대조군 항체와 함께, 예를 들면, 3-4 일 동안 37 °C 및 5% CO₂에서 인큐베이팅하는 단계; (b) 세포를, 예를 들면, 브레켈던 A로, 예를 들면, 6 시간 동안 37 °C 및 5% CO₂에서 처리하는 단계; (c) 예를 들면, 항-CD3 항체, 항-CD4 항체, 및 항-CD8 α 항체를 사용하여 상기 세포의 표면을 염색하는 단계; (d) 예를 들면, 항-IFN γ 항체 및 항-TNF α 항체를 사용하여 세포내로 염색하는 단계; 및 (e) 상기 아이소타입 대조군 항체에 대한 다작용성 (IFN γ + TNF α) T 세포의 백분율을 결정하는 단계. 특정한 구현예에서, 다작용성 (IFN γ + TNF α) T 세포는 다작용성 (IFN γ + TNF α) CD4+ T 세포 및 다작용성 (IFN γ + TNF α) CD8+ T 세포로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0151] 특정한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는, 본 명세서에서 기재되거나 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법 (예를 들면, Fc 감마 수용체 IIIA (CD16) 리포터 검정 또는 아래의 실시예에서 기재된 바와 같이)에 의해 평가되는 바와 같이, 항체가 활성화된 효과기 T 세포에 결합될 때, CD16, CD32A 및 CD64로 구성된 군으로부터 선택된 활성화 Fc 감마 수용체에 결합하는 것 보다(예를 들면, 1.2 배, 1.3 배, 1.4 배, 1.5 배, 2 배, 2.5 배, 3 배, 3.5 배, 4 배, 4.5 배, 5 배, 6 배, 7 배, 8 배, 9 배, 10 배, 15 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 또는 100 배) 더 큰 정도로 활성화된 조절 T 세포에 결합될 때, CD16, CD32A 및 CD64로 구성된 군으로부터 선택된 활성화 Fc 감마 수용체에 결합한다. 특정한 구현예에서, 활성화 Fc 감마 수용체는 골수-유도된 효과기 세포 및 림프구-유도된 효과기 세포로 구성된 군으로부터 선택된 세포 상에서 발현된다. 특정 구현예에서, 활성화 Fc 감마 수용체는 CD16이다.

[0152] 특정한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는, 항체가 활성화된 효과기 T 세포에 결합될 때, CD16, CD32A 및 CD64로 구성된 군으로부터 선택된 활성화 Fc 감마

수용체의 활성화를 야기하는 것보다 활성화된 조절 T 세포에 결합될 때, causes CD16, CD32A 및 CD64로 구성된 군으로부터 선택된 활성화 Fc 감마 수용체의 더 강한 활성화를 야기한다. 특정 구현예에서, 활성화 Fc 감마 수용체의 활성화는, 본 명세서에서 기재되거나 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법 (예를 들면, Fc 감마 수용체 IIIA (CD16) 리포터 검정 또는 아래의 실시예에서 기재된 바와 같이)에 의해 평가되는 바와 같이, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체가 활성화된 조절 T 세포에 결합될 때, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체가 활성화된 효과기 T 세포에 결합될 때의 활성화 Fc 감마 수용체의 활성화보다 적어도 약 1.2 배, 1.3 배, 1.4 배, 1.5 배, 2 배, 2.5 배, 3 배, 3.5 배, 4 배, 4.5 배, 5 배, 6 배, 7 배, 8 배, 9 배, 10 배, 15 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 또는 100 배 더 강하다. 특정한 구현예에서, 활성화 Fc 감마 수용체는 골수-유도된 효과기 세포 및 림프구-유도된 효과기 세포로 구성된 군으로부터 선택된 세포 상에서 발현된다. 특정 구현예에서, 활성화 Fc 감마 수용체는 CD16이다.

[0153] 특정 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체 또는 단편은, 본 명세서에서 기재된 항체 없는 활성화된 T 세포에서의 OX40 및/또는 PD-1의 표면 발현에 대해, 본 명세서에서 기재되고/거나 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 평가되는 바와 같이, 활성화된 T 세포에서의 OX40 및/또는 PD-1의 표면 발현을 적어도 약 1.2 배, 1.3 배, 1.4 배, 1.5 배, 2 배, 2.5 배, 3 배, 3.5 배, 4 배, 4.5 배, 5 배, 6 배, 7 배, 8 배, 9 배, 10 배, 15 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 100 배, 200 배, 300 배, 400 배, 500 배, 600 배, 700 배, 800 배, 900 배, 또는 1000 배까지 증가시킨다.

[0154] 또 다른 구현예에서, 이 본 명세서에서 제공된다 본 명세서에서 기재된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역, 또는 경쇄 및/또는 중쇄를 인코딩하는 핵산 분자. 특정한 구현예에서, 핵산 분자는 서열식별번호: 209의 핵산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 인코딩한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 핵산 분자는 서열식별번호: 210 또는 서열식별번호: 211의 핵산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 인코딩한다. 특정한 구현예에서, 핵산 분자는 단리된다. 특정 구현예에서, 벡터 (예를 들면, 단리된 벡터)는 본 명세서에서 기재된 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역, 또는 경쇄 및/또는 중쇄를 인코딩하는 핵산 분자를 포함한다. 특정 구현예에서, 숙주세포는 핵산 분자 또는 벡터를 포함한다. 숙주세포의 예는 조직 배양에서 하기를 포함한다: *E. 콜라이*, 슈도모나스, 바실러스, 스트렙토마이세스, 효모, CHO, YB/20, NS0, PER-C6, HEK-293T, NIH-3T3, HeLa, BHK, Hep G2, SP2/0, R1.1, B-W, L-M, COS 1, COS 7, BSC1, BSC40, BMT10 세포, 식물 세포, 곤충 세포, 및 인간 세포. 특정한 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 생산하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 숙주세포를 배양하여, 상기 핵산 분자가 발현되고 항체가 생산되는 것을 포함한다.

[0155] 또 다른 구현예에서, T 세포의 공동-자극을 향상시키는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 T 세포 수용체 (TCR) 복합 자극제 (예를 들면, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 자극되었던 생체외 T 세포를 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 함께 인큐베이팅하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, T 세포를 활성화하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 생체의 T 세포를 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 함께 인큐베이팅하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과의 인큐베이션 전에, 동시에 또는 그 후에, 상기 T 세포를 TCR 복합 자극제 (예를 들면, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)와 함께 생체의 인큐베이팅하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포는 대상체로부터 단리되었다. 특정 구현예에서, 자극된 및/또는 활성화된 T 세포는 대상체에 주입되었다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에게 주입될 T 세포는 자가조직 또는 동종이다. 특정한 구현예에서, 대상체는 인간이다. 또 다른 구현예에서, 대상체에서 T-조절 세포의 팽창에 대한 효과기 T-세포의 우선적인 팽창 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함한다. 특정한 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0156] 또 다른 구현예에서, T 세포의 팽창 (예를 들면, $CD4^{+}$ 및/또는 $CD8^{+}$ T 세포) 및/또는 T 세포 효과기 기능을 향상시키는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 T 세포를 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 함께 생체의 인큐베이팅하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 T 세포를 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 함께 인큐베이팅하기 전에, 동시에 또는 그 후에, 상기 T 세포를 T 세포 수용체 (TCR) 복합 자극제 (예를 들면, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트

(PMA), 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)와 함께 인큐베이팅하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, T 세포는 대상체로부터 단리되었다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 그것의 팽창 후 및/또는 그것의 효과기 기능의 향상 후에 대상체에게 T 세포를 주입하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 대상체에게 주입될 T 세포는 자가조직 또는 동종이다. 특정한 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0157] 또 다른 구현예에서, CD8⁺ T 세포의 팽창을 향상시키는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 T 세포를 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 함께 생체의 인큐베이팅하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 T 세포를 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 함께 인큐베이팅하기 전에, 동시에 또는 그 후에, 상기 T 세포를 T 세포 수용체 (TCR) 복합 자극제 (예를 들면, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)와 함께 인큐베이팅하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, T 세포는 대상체로부터 단리되었다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 그것의 팽창 후 및/또는 그것의 효과기 기능의 향상 후에 대상체에게 T 세포를 주입하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 대상체에게 주입될 T 세포는 자가조직 또는 동종이다. 특정한 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0158] 또 다른 구현예에서, CD4⁺ T 세포의 팽창을 향상시키는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 T 세포를 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 함께 생체의 인큐베이팅하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 T 세포를 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 함께 인큐베이팅하기 전에, 동시에 또는 그 후에, 상기 T 세포를 T 세포 수용체 (TCR) 복합 자극제 (예를 들면, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)와 함께 인큐베이팅하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, T 세포는 대상체로부터 단리되었다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 그것의 팽창 후 및/또는 그것의 효과기 기능의 향상 후에 대상체에게 T 세포를 주입하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 대상체에게 주입될 T 세포는 자가조직 또는 동종이다. 특정한 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0159] 또 다른 구현예에서, GITR을 활성화하거나 NF- κ B를 활성화하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 T 세포 수용체 (TCR) 복합 자극제 (예를 들면, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 자극되지 않았던 T 세포를, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 함께 생체의 인큐베이팅하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, T 세포는 대상체로부터 단리되었다. 특정 구현예에서, 활성화된 T 세포는 대상체에게 주입된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체에게 주입될 T 세포는 자가조직 또는 동종이다. 특정한 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0160] 또 다른 구현예에서, TCR 유발과는 독립적인 T 세포를 활성화하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 T 세포를 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0161] 또 다른 구현예에서, TCR 유발과는 독립적인 NF- κ B의 활성을 유도하고, 활성화하거나 향상시키는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 T 세포를 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0162] 또 다른 구현예에서, 다작용성 (IFN γ + TNF α) T 세포의 백분율을 증가시키는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 T 세포를 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0163] 또 다른 구현예에서, 활성화된 T 세포에서의 OX40 및/또는 PD-1의 표면 발현을 증가시키는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 T 세포를 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0164] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편, 핵산 분자, 벡터, 또는 숙주세포, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에서 제공된다. 약제학적 조성물은 면역 반응을 조절하고/거나 장애, 예컨대 암 또는 감염성 질환을 치료 및/또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 특정한 구현예에서, 대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 면역 반응은 향상 또는 유도된다. 또 다른 특정한 구현예에서, 대상체에서 T 세포의 팽창 및/또는 T 세포 효과기 기능을 향상시키는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 대상체에서 CD8⁺ T 세포의 팽

창을 향상시키는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암의 치료용 약제의 제조에서의 본원에서 기재된 항체의 용도를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 암의 치료에서 사용하기 위한 본원에서 기재된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 암의 치료용 약제의 제조에서의 본원에서 기재된 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 암의 치료에서 사용하기 위한 본원에서 기재된 약제학적 조성물을 제공한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 암의 치료 방법은 항암제를 상기 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물과 함께 대상체에게 투여될 수 있는 항암제의 예는 아래의 섹션 5.4 (예를 들면, 섹션 5.4.1 및 5.4.1.1)에서 기재되어 있다. 특정한 구현예에서, 항암제는 백신이다. 특정 구현예에서, 백신은 열충격 단백질 펩타이드 복합체 (HSPPC)를 포함하고, 상기 HSPPC는 1종 이상의 항원성 펩타이드 (예를 들면, 종양-관련된 항원성 펩타이드)와 복합화된 열충격 단백질 (예를 들면, gp96 단백질)을 포함한다. 특정 구현예에서, 치료되는 암은 편평상피 세포 암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 위장 암, 호지킨 또는 비-호지킨 림프종, 췌장암, 교모세포종, 신경아교종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암종, 골수종, 타액샘 암종, 신장암, 기저 세포 암종, 흑색종, 전립선암, 외음부 암, 갑상선암, 고환암, 식도암, 또는 두경부암의 유형. 특정 구현예에서, 치료되는 암은 결합조직형성 흑색종, 염증성 유방암, 흉선종, 직장암, 항문암, 또는 수술로 치료가능한 또는 비-수술로 치료가능한 뇌간 신경아교종이다. 특정한 구현예에서, 상기 치료된 대상체는 인간이다.

[0165] 또 다른 구현예에서, 대상체에서 TCR 유발과는 독립적인 T 세포를 활성화하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0166] 또 다른 구현예에서, 대상체에서 TCR 유발과는 독립적인 NF- κ B의 활성을 유도하고, 활성화하거나 향상시키는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0167] 또 다른 구현예에서, 대상체에서 다작용성 (IFN γ + TNF α +) T 세포의 백분율을 증가시키는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0168] 또 다른 구현예에서, 대상체에서 활성화된 T 세포에서의 OX40 및/또는 PD-1의 표면 발현을 증가시키는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0169] 본원에서 기재된 항체는 암을 치료하기 위해 IDO 저해제와 함께 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 본 방법은 추가로, 상기 대상체에게 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO)의 저해제를 투여하는 것을 포함한다. 암을 치료하는데 사용되는, 본원에서 기재된 바와 같은 IDO 저해제는 약제학적 조성물의 고체 투약 형태 예컨대 정제, 알약 또는 캡슐 내에 존재하고, 여기서 상기 약제학적 조성물은 IDO 저해제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 이와 같이, 본원에서 기재된 항체 및 본원에서 기재된 바와 같은 IDO 저해제는 개별 투약 형태로서 별도로, 순차적으로 또는 동반하여 투여된다. 일 구현예에서, 항체는 비경구로 투여되고 IDO 저해제는 경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 저해제는 에파카도스타트 (Incyte Corporation), F001287 (Flexus Biosciences), 인독시모드 (NewLink Genetics), 및 NLG919 (NewLink Genetics)로 구성된 군으로부터 선택된다. 에파카도스타트는 PCT 공개 No. WO 2010/005958(이것은 본 명세서에 그 전체가 참고로 다목적으로 편입되어 있음)에서 기재되었다. 일 구현예에서, 저해제는 에파카도스타트이다. 또 다른 구현예에서, 저해제는 F001287이다. 또 다른 구현예에서, 저해제는 인독시모드이다. 또 다른 구현예에서, 저해제는 NLG919이다.

[0170] 본원에서 기재된 항체는 암을 치료하기 위해 체크포인트 표적 치료제와 함께 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 본 방법은 추가로, 상기 대상체에게 체크포인트 표적 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 체크포인트 표적 치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: PD-1의 길항제 (예를 들면, 길항제 항-PD-1 항체), PD-L1의 길항제 (예를 들면, 길항제 항-PD-L1 항체), PD-L2의 길항제 (예를 들면, 길항제 항-PD-L2 항체), CTLA-4의 길항제 (예를 들면, 길항제 항-CTLA-4 항

체), TIM-3의 길항제 (예를 들면, 길항제 항-TIM-3 항체), LAG-3의 길항제 (예를 들면, 길항제 항-LAG-3 항체), 및 OX40의 효능제 (예를 들면, 효능제 항-OX40 항체). 일부 구현예에서, 체크포인트 표적 치료제, 예를 들면, PD-1의 길항제 (예를 들면, 길항제 항-PD-1 항체) 또는 OX40의 효능제 (예를 들면, 효능제 항-OX40 항체)은 항-GITR 항체와 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 체크포인트 표적 치료제, 예를 들면, PD-1의 길항제 (예를 들면, 길항제 항-PD-1 항체) 또는 OX40의 효능제 (예를 들면, 효능제 항-OX40 항체)은 상기 항-GITR 항체의 투여 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 체크포인트 표적 치료제, 예를 들면, PD-1의 길항제 (예를 들면, 길항제 항-PD-1 항체) 또는 OX40의 효능제 (예를 들면, 효능제 항-OX40 항체)은 상기 항-GITR 항체의 투여 후에 투여된다.

[0171] 본원에서 기재된 항체는 항-CD25 항체와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-CD25 항체는 항-GITR 항체와 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD25 항체는 상기 항-GITR 항체의 투여 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-CD25 항체는 상기 항-GITR 항체의 투여 후에 투여된다.

[0172] 또 다른 특정한 구현예에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 길항제 항-PD-1 항체를 항-GITR 항체를 수용했던 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 PD-1 항체는, 항-GITR 항체가 투여 시에 상기 대상체에서의 PD-1의 발현에 대해 상기 대상체에서 PD-1의 발현을 증가시켰을 때 투여된다. 또 다른 특정한 구현예에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 효능제 항-OX40 항체를 항-GITR 항체를 수용했던 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 OX40 항체는, 투여 시에 상기 대상체에서의 OX40의 발현에 대해 항-GITR 항체가 대상체에서 OX40의 발현을 증가시켰을 때 투여된다. 특정 구현예에서, 항-GITR 항체는 GITR의 활성을 유도하고, 활성화하거나 향상시킨다.

[0173] 또 다른 특정한 구현예에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 항-GITR 항체를 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 항-GITR 항체는 투여 시에 상기 대상체에서의 PD-1의 발현에 대해 상기 대상체에서 PD-1의 발현을 증가시키고, PD-1의 발현이 증가될 때 길항제 항-PD-1 항체를 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 항-GITR 항체를 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 항-GITR 항체는 투여 시에 상기 대상체에서의 OX40의 발현에 대해 상기 대상체에서 OX40의 발현을 증가시키고, OX40의 발현이 증가될 때 효능제 OX40 항체를 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 항-GITR 항체는 GITR의 활성을 유도하고, 활성화하거나 향상시킨다.

[0174] 또 다른 특정한 구현예에서, 대상체에서 암 또는 바이러스성 감염을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (a) T 세포를, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 함께 생체의 인큐베이팅하는 단계; 및 (b) 상기 T 세포를 상기 대상체에게 주입하는 단계. 특정한 구현예에서, 상기 대상체에게 주입된 T 세포는 자가조직 또는 동종이다. 특정 구현예에서, T 세포는 대상체로부터 단리되었다. 일부 구현예에서, T 세포는 T 세포 수용체 (TCR) 복합 자극제 (예를 들면, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)와 함께 인큐베이션되지 않는다. 특정 구현예에서, 본 방법은 추가로, 단계 (a) 전에 하기를 포함한다: (1) GITR의 세포 표면 발현에 대해 상기 T 세포를 검정하는 단계; 및 (2) 단계 (1)가 역치 값 초과에서 GITR의 검출을 야기하지 않으면, 상기 T 세포를 T 세포 수용체 (TCR) 복합 자극제와 함께 인큐베이팅하여 상기 T 세포의 표면 상의 GITR의 발현을 유도하는 단계 (예를 들면, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체). 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 단계 (a) 전에, 동시에 또는 그 후에, 상기 T 세포를, T 세포 수용체 (TCR) 복합 자극제 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)와 함께 인큐베이팅하는 것을 포함한다. 특정한 구현예에서, 상기 치료된 대상체는 인간이다.

[0175] 또 다른 구현예에서, 대상체에서 감염성 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 감염성 질환의 예에 대해 아래의 섹션 5.4.1.2 참고. 또 다른 특정한 구현예에서, 대상체에서 바이러스성 감염을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 치료되는 바이러스성 감염은 인간 유두종 바이러스 (HPV), 단순 포진 또는 다른 헤르페스 바이러스, B형 간염 바이러스 (HBV), C형 간염 바이러스 (HCV) 또는 다른 간염 바이러스, 홍역 바이러스, HIV 또는 엡슈타인 바르 바이러스 (EBV)에 의해 야기된다. 특정 구현예에서, 바이러

스성 감염을 치료하는 방법은 추가로, 항-바이러스제를 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정한 구현예에서, 상기 치료된 대상체는 인간이다.

[0176] 또 다른 특정한 구현예에서, TCR 효능제의 부재에서 GITR의 활성을 유도하고, 상기 GITR을 활성화하거나, 향상시키는 항-GITR 항체를 확인하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 GITR을 발현시키는 세포를, TCR 효능제의 부재에서 항-GITR 항체와 접촉시키는 단계 및 GITR 활성을 측정하는 단계를 포함하고, 상기 항-GITR 항체의 부재에서 GITR 활성과 비교된 증가된 GITR 활성은, 항-GITR 항체가 TCR 효능제의 부재에서 GITR의 활성을 유도하고, 상기 GITR을 활성화하거나, 향상시킬 수 있다는 것을 나타낸다. 특정 구현예에서, GITR 활성은 NF- κ B 활성을 측정하여 평가된다. 특정 구현예에서, GITR 활성은 TRAF 어댑터 매개된 신호전달 경로의 활성화를 측정하여 평가되고, 여기서 상기 TRAF 어댑터는 TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, 및 TRAF5로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, GITR 활성은 MAPK/ERK 경로의 활성화를 측정하여 평가된다. 특정 구현예에서, 항-GITR 항체는 상기 항-GITR 항체의 부재에서 GITR 활성과 비교하여 적어도 2-배의 GITR 활성을 증가시킨다. 특정 구현예에서, 항-GITR 항체는 상기 항-GITR 항체의 부재에서 GITR 활성과 비교하여 2-배 내지 20-배의 GITR 활성을 증가시킨다. 특정 구현예에서, 항-GITR 항체는 상기 항-GITR 항체의 부재에서 GITR 활성과 비교하여 2-배 내지 10-배의 GITR 활성을 증가시킨다. 특정 구현예에서, 세포는 T 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 T 세포가 아니다.

[0177] 또 다른 특정한 구현예에서, 인간 GITR에 특이적으로 결합하는 항-GITR 항체가 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 항체는 TCR 유발의 부재에서 세포 중 GITR의 활성을 유도하고, 상기 GITR을 활성화하거나 향상시킨다. 또 다른 특정한 구현예에서, 인간 GITR에 특이적으로 결합하는 항-GITR 항체가 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 항체는 TCR 유발의 부재에서 세포에서 NF- κ B의 활성을 유도하고, 활성화하거나 향상시킨다. 또 다른 특정한 구현예에서, 암을 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 그것이 필요한 대상체에게 인간 GITR에 특이적으로 결합하는 항-GITR 항체를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 항체는 TCR 유발의 부재에서 GITR 및/또는 NF- κ B의 활성을 유도하고, 활성화하거나, 향상시킬 수 있다.

[0178] 3.1 용어

[0179] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "약" 및 "대략"은, 수치 또는 수치 범위를 수정하기 위해 사용될 때, 값 또는 범위 아래의 5% 내지 10% 초과 및 5% 내지 10%의 편차가 인용된 값 또는 범위의 의도된 의미 내에 있다는 것을 나타낸다.

[0180] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 시험 항체와 제1 항원 사이의 결합은 시험 항체와 제2 항원 사이의 결합에 대해 "실질적으로 약화된다" if 시험 항체와 제1 항원 사이의 결합은 예를 들면, 주어진 실험에서, 또는 다중 실험으로부터의 평균 값을 사용하여, 예를 들면, 하기 단계를 포함하는 검정에서 평가되는 바와 같이 시험 항체와 제2 항원 사이의 결합에 대해 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 80%까지 감소된다: (a) 세포 (예를 들면, 1624-5 세포)의 표면 상에서 상기 제1 항원 또는 제2 항원을 발현시키는 단계; (b) 1 초과 측정으로부터의 평균으로서 유세포측정 분석 및 기록 평균 형광 세기 (MFI) 값에서 $2 \mu\text{g/ml}$ 의 시험 항체 또는 다클론성 항체를 사용하여 상기 제1 항원 또는 제2 항원을 발현시키는 세포를 염색하는 단계로서, 여기서 상기 다클론성 항체가 제1 항원 및 제2 항원 둘 모두를 인식하는 단계; (c) 상기 제2 항원을 발현시키는 세포에 대한 시험 항체의 MFI 값을 상기 제2 항원을 발현시키는 세포에 대한 다클론성 항체의 MFI 값으로 나누는 단계 (MFI 비₂); (d) 상기 제1 항원을 발현시키는 세포에 대한 시험 항체의 MFI 값을 상기 제1 항원을 발현시키는 세포에 대한 다클론성 항체의 MFI 값으로 나누는 단계 (MFI 비₁); 및 (e) $100 \times (1 - (\text{MFI 비}_1 / \text{MFI 비}_2))$ 를 계산하여 결합의 감소 백분율을 결정하는 단계.

[0181] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 항체는 유세포측정 분석에서 측정될 때라면 항원에 대한 "실질적인 결합"을 나타내지 않고, 항체 대 항원의 평균 형광 세기 (MFI) 값은 아이소타입 대조군 항체 대 항원의 MFI 값 또는 임의의 항체의 부재에서의 MFI 값보다 유의미하게 더 높지 않다.

[0182] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "항체" 및 "항체"는 당해 기술의 용어들이고, 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있고 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 갖는 분자를 의미한다.

[0183] 항체는, 예를 들면, 하기를 포함할 수 있다: 단클론성 항체, 재조합으로 생산된 항체, 단일특이적 항체, 다중특이적 항체 (이중특이적 항체 포함), 인간 항체, 인간화된 항체, 키메라성 항체, 면역글로불린, 합성 항체, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄 분자를 포함하는 사량체 항체, 항체 경쇄 모노머, 항체 중쇄 모노머, 항체 경쇄 이량체, 항체 중쇄 이량체, 항체 경쇄- 항체 중쇄 쌍, 인트라바디, 헤테로콘주게이트 항체, 단일 도메인 항체, 1가

항체, 단일 사슬 항체 또는 단일-사슬 Fvs (scFv), 낙타화된 항체, 어피바디, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, 디설파이드-연결된 Fvs (sdFv), 항-이디오타입 (항-Id) 항체 (예를 들면, 항-항-Id 항체 포함), 및 상기 중 임의의 것의 항원-결합 단편. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체는 다클론성 항체 집단을 의미한다. 항체는 하기일 수 있다: 면역글로불린 분자의 임의의 유형 (예를 들면, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY), 임의의 부류 (예를 들면, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 또는 IgA₂), 또는 임의의 서브클래스 (예를 들면, IgG_{2a} 또는 IgG_{2b}). 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체는 IgG 항체, 또는 부류 (예를 들면, 인간 IgG₁ 또는 IgG₄) 또는 그것의 서브클래스이다. 특정한 구현예에서, 항체는 인간화된 단클론성 항체. 또 다른 특정한 구현예에서, 항체는 인간 단클론성 항체이고, 바람직하게는 면역글로불린이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체는 IgG₁, 또는 IgG₄ 항체이다.

[0184] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "항원-결합 도메인," "항원-결합 영역," "항원-결합 단편," 및 유사한 용어들은 항체 분자에 대해 항원의 그것의 특이성을 부여하는 아미노산 잔기를 포함하는 항체 분자의 부분을 의미한다 (예를 들면, 상보성 결정 영역 (CDR)). 항원-결합 영역은 임의의 동물 종, 예컨대 설치류 (예를 들면, 마우스, 랫트 또는 햄스터) 및 인간으로부터 유도될 수 있다.

[0185] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 상호교환적으로 사용되고 당해 기술에서 공통적이다. 가변 영역은 전형적으로, 항체의 일부, 일반적으로, 경쇄 또는 중쇄의 일부, 전형적으로 성숙한 중쇄에서 약 아미노-말단 110 내지 120개의 아미노산 및 성숙한 경쇄에서 약 90 내지 115개의 아미노산을 의미하고, 상기 아미노산들은 항체 중 서열이 광범위하게 상이하고 그것의 특정한 항원에 대한 특정한 항체의 결합 및 특이성에서 사용된다. 가열의 가변성은 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 영역들에서 농축되고, 한편 가변 도메인 중 더 고도로 보존된 영역은 프레임워크 영역 (FR)로 불린다. 임의의 특정한 기전 또는 이론에 의해 구속되지를 바라지 않지만, 경쇄 및 중쇄의 CDR은 항체와 항원과의 상호작용 및 특이성에 주로 책임있는 것으로 믿는다. 특정 구현예에서, 가변 영역은 인간 가변 영역이다. 특정 구현예에서, 가변 영역은 설치류 또는 쥐와 CDR 및 인간 프레임워크 영역 (FR)을 포함한다. 특정 구현예에서, 가변 영역은 영장류 (예를 들면, 비-인간 영장류) 가변 영역. 특정 구현예에서, 가변 영역은 설치류 또는 쥐와 CDR 및 영장류 (예를 들면, 비-인간 영장류) 프레임워크 영역 (FR)을 포함한다.

[0186] 용어들 "VL" 및 "VL 도메인"은 항체의 경쇄 가변 영역을 의미하도록 상호교환적으로 사용된다.

[0187] 용어들 "VH" 및 "VH 도메인"은 항체의 중쇄 가변 영역을 의미하도록 상호교환적으로 사용된다.

[0188] 용어 "카밧 넘버링" 등 용어들은 당해 기술에서 인식되어 있고 항체, 또는 그것의 항원-결합 부분의 중쇄 및 경쇄 가변 영역에서 아미노산 잔기를 넘버링하는 시스템을 의미한다. 특정 측면에서, 항체의 CDR는 카밧 넘버링 시스템에 따라 결정될 수 있다 (참고, 예를 들면, Kabat EA & Wu TT (1971) Ann NY Acad Sci 190: 382-391 및 Kabat EA 등, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). 카밧 넘버링 시스템을 사용하면, 항체 중쇄 분자 내의 CDR은 아미노산 위치 31 내지 35에서 전형적으로 존재하고, 이것은 1 또는 2개의 추가의 아미노산, 그 다음 35 (35A 및 35B로서 카밧 넘버링 시스템에서 칭함) (CDR1), 아미노산 위치 50 내지 65 (CDR2), 및 아미노산 위치 95 내지 102 (CDR3)을 임의로 포함할 수 있다. 카밧 넘버링 시스템을 사용하면, 항체 경쇄 분자 내의 CDR은 전형적으로 아미노산 위치 24 내지 34 (CDR1), 아미노산 위치 50 내지 56 (CDR2), 및 아미노산 위치 89 내지 97 (CDR3)에서 존재한다. 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체의 CDR은 카밧 넘버링 반응식에 따라 결정되었다.

[0189] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "불변 영역" 또는 "불변 도메인"은 교환가능하고 당해기술에서 공통된 그것의 의미를 갖는다. 불변 영역은 항체의 항원과의 결합에 직접적으로 관여되지 않지만 다양한 효과기 기능, 예컨대 Fc 수용체와의 상호작용을 나타낼 수 있는 항체부, 예를 들면, 경쇄 및/또는 중쇄의 카복실 말단부이다. 면역글로불린 분자의 불변 영역 일반적으로 면역글로불린 가변 도메인에 대한 더 보존된 아미노산 서열을 갖는다.

[0190] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "중쇄"는, 항체에 관하여 사용될 때, IgG, 예를 들면, IgG₁, IgG₂, IgG₃ 및 IgG₄의 서스클래스를 포함하는 항체의 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM 클래스, 각각을 생기게하게 하는 불변 도메인의 아미노산 서열을 기반으로 임의의 상이한 유형, 예를 들면, 알파 (α), 델타 (δ), 엡실론 (ε), 감마 (γ) 및 뮤 (μ)를 의미할 수 있다.

- [0191] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "경쇄"는, 항체에 관하여 사용될 때, 불변 도메인의 아미노산 서열을 기반으로 임의의 상이한 유형, 예를 들면, 카파 (κ) 또는 람다 (λ)을 의미할 수 있다. 경쇄 아미노산 서열은 당해 기술에 공지되어 있다. 특정한 구현예에서, 경쇄는 인간 경쇄이다.
- [0192] "결합 친화도"는 일반적으로, 분자의 단일 결합 부위 (예를 들면, 항체)과 그것의 결합 파트너 (예를 들면, 항원) 사이의 비-공유 상호작용의 총계의 강도를 의미한다. 다르게 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원 (예를 들면, 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 의미한다. 그것의 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리 상수 (K_D)로 나타낼 수 있다. 친화도는 하기를 비제한적으로 포함하는 당해 기술에서 공지된 수많은 방식으로 측정 및/또는 표현될 수 있다: 평형 해리 상수 (K_D), 및 평형 결합 상수 (K_A). K_D 는 k_{off}/k_{on} 의 몫으로부터 계산되고, 반면에 K_A 는 k_{on}/k_{off} 의 몫으로부터 계산된다. k_{on} 은 예를 들면, 항원에 대한 항체의 결합 속도 상수를 의미하고, k_{off} 는 예를 들면, 항원에 대한 항체의 해리를 의미한다. k_{on} 및 k_{off} 는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술, 예컨대 BIAcore[®] 또는 KinExA에 의해 결정될 수 있다.
- [0193] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "보존적 아미노산 치환"은, 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 당해 기술에서 정의되었다. 이들 패밀리는 하기를 갖는 아미노산을 포함한다: 염기성 측쇄 (예를 들면, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들면, 아스파르트산, 글루탐산), 무전하 극성 측쇄 (예를 들면, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 무극성 측쇄 (예를 들면, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄 (예를 들면, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들면, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘). 특정 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 프레임워크 영역(들) 또는 CDR(들) 내의 1종 이상의 아미노산 잔기는 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체될 수 있다.
- [0194] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "에피토프"는 당해 기술에서의 용어이고 항체가 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 국제화된 영역을 의미한다. 에피토프는, 예를 들면, 폴리펩타이드 (선형 또는 인접 에피토프)의 인접 아미노산일 수 있거나 에피토프는, 예를 들면, 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 (형태적, 비-선형, 불연속, 또는 비-인접 에피토프)의 2종 이상의 비-인접 영역으로부터 합칠 수 있다. 특정 구현예에서, 항체가 결합하는 에피토프는 하기 예에 의해 결정될 수 있다: NMR 분광학, X-선 회절 결정학 연구, ELISA 검정, 질량 분광분석법 (예를 들면, 액체 크로마토그래피 전기분무 질량 분광분석법)와 커플링된 수소/중수소 교환, 어레이-기반 올리고-펩타이드 스캐닝 검정, 및/또는 돌연변이유발 맵핑 (예를 들면, 부위 지향적 돌연변이유발 맵핑). X-선 결정학에 대해, 결정화는 당해 기술에서 공지된 방법 중 임의의 것을 사용하여 달성될 수 있다 (예를 들면, Gieg? R 등, (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1-23; Chayen NE (1997) Structure 5: 1269-1274; McPherson A (1976) J Biol Chem 251: 6300-6303). 항체:항원 결정은 잘 알려진 X-선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있고 하기를 사용하여 정제될 수 있다: 컴퓨터 소프트웨어 예컨대 X-PLOR (Yale University, 1992, Molecular Simulations, Inc.에 의해 분배됨; 참고 예를 들면 Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW 등; U.S. 2004/0014194), 및 BUSTER (Bricogne G (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P 등, (2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10): 1316-1323). 돌연변이유발 맵핑 연구는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 참고, 예를 들면, Champe M 등, (1995) J Biol Chem 270: 1388-1394 및 Cunningham BC & Wells JA (1989) Science 244: 1081-1085(알라닌 스캐닝 돌연변이유발 기술을 포함하는 돌연변이유발 기술의 설명에 대해). 특정한 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 에피토프는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 연구, 예컨대 아래의 섹션 6에서 기재된 것을 사용하여 결정된다.
- [0195] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "면역특이적으로 결합하다", "면역특이적으로 인식하다", "특이적으로 결합하다", 및 "특이적으로 인식하다"는 항체의 맥락에서 비슷한 용어들이고 그와 같은 결합이 당해 분야의 숙련자에게 의해 이해되는 바와 같이 항원 (예를 들면, 에피토프 또는 면역 복합체)에 결합하는 분자를 의미한다. 예를 들면, 항원에 특이적으로 결합하는 분자는, 예를 들면, 면역검정, BIAcore[®], KinExA 3000 기기 (Sapidyne Instruments, Boise, ID), 또는 당해 기술에서 공지된 다른 검정에 의해 결정된 바와 같이 일반적으로 낮은 친화도로 다른 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 결합할 수 있다. 특정한 구현예에서, 항원에 면역특이적으로 분자는, 상기 분자가 또 다른 항원이 결합될 때 K_A 보다 적어도 2 logs, 2.5 logs, 3 logs, 4 logs 또는 초과인

K_A 로 항원에 결합한다.

- [0196] 또 다른 특정한 구현예에서, 항원에 면역특이적으로 결합하는 분자는 유사한 결합 조건 하에서 다른 단백질과 교차 반응하지 않는다. 또 다른 특정한 구현예에서, 항원에 면역특이적으로 분자는 다른 비-GITR 단백질과 교차 반응하지 않는다. 특정한 구현예에서, 또 다른 관련없는 항원보다 더 높은 친화도로 GITR에 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 특정 구현예에서, 예를 들면, 방사선면역검정, 표면 플라즈몬 공명, 또는 동력학 배제 검정에 의해 측정된 바와 같이 또 다른, 관련없는 항원보다 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상의 친화도로 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 관련없는, 비-GITR 단백질에의 결합의 정도는 예를 들면, 방사선면역검정에 의해 측정된 바와 같이 항체의 GITR 단백질에의 결합의 10%, 15%, 또는 20% 미만이다.
- [0197] 특정한 구현예에서, 또 다른 종의 GITR보다 더 높은 친화도로 인간 GITR에 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 특정 구현예에서, 예를 들면, 방사선면역검정, 표면 플라즈몬 공명, 또는 동력학 배제 검정으로 측정된 바와 같이, 또 다른 종의 GITR보다 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 이상의 친화도로 인간 GITR에 결합하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 특정한 구현예에서, 인간 GITR에 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 예를 들면, 방사선면역검정, 표면 플라즈몬 공명, 또는 동력학 배제 검정에 의해 측정된 바와 같이 항체 또는 그것의 단편의 인간 GITR 단백질에의 결합의 10%, 15%, 또는 20% 미만으로 또 다른 종의 GITR 단백질에 결합할 것이다.
- [0198] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "글루코코르티코이드-유도된 TNFR 패밀리에 관련된 수용체" 또는 "GITR" 또는 "GITR 폴리펩타이드"는, 비제한적으로, 원상태 GITR, GITR의 동형체, 또는 GITR의 중간 GITR 동족체를 포함하는 GITR을 의미한다. GITR은 26 kDa 유형 I 막통과 단백질이다. GenBank™ 수탁 번호 BC152381 및 BC152386은 예시적인 인간 GITR 핵산 서열을 제공한다. Swiss-Prot 수탁 번호 Q9Y5U5-1 (TNR18_인간; 서열식별 번호: 701) 및 GenBank™ 수탁 번호 NP_004186은 동형체 1에 대한 예시적인 인간 GITR 아미노산 서열을 제공한다. 이러한 아미노산 서열은 241 아미노산이고, 그 길이는 신호 서열을 인코딩하는 제1 25개의 아미노산 잔기이다. 동형체 1은 유형 I 막 단백질이다. 인간 GITR의 예시적인 성숙한 아미노산 서열은 서열식별번호: 700로서 제공된다. 그에 반해서, 동형체 2은 인간 GITR의 분비 형태이고 그 길이가 대략 255개의 아미노산이다. Swiss-Prot 수탁 번호 Q9Y5U5-2 및 GenBank™ 수탁 번호 NP_683699는 동형체 2에 대한 예시적인 인간 GITR 아미노산 서열을 제공한다. 인간 GITR의 동형체 3은 그 길이가 대략 234개의 아미노산이다. Swiss-Prot 수탁 번호 Q9Y5U5-3 및 GenBank™ 수탁 번호 NP_683700 (동형체 3 전구체)는 동형체 3에 대한 예시적인 인간 GITR 아미노산 서열을 제공한다. 특정한 구현예에서, GITR은 인간 GITR이다. 또 다른 특정한 구현예에서, GITR은 인간 GITR 동형체 1 (서열식별번호: 701)이다. 특정 구현예에서, GITR은 인간 동형체 2 (서열식별번호: 702) 또는 동형체 3 (서열식별번호: 703). GITR은 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 18 (TNFRSF18), 활성화-유도성 TNFR 패밀리에 수용체 (AITR), GITR-D, 및 CD357로도 공지되어 있다. 인간 GITR은 Entrez 유전자에 의해 GeneID: 8784로 지정된다.
- [0199] 사이노몰구스 원숭이로부터 예시적인 GITR 단백질의 미성숙한 형태의 아미노산 서열은 서열식별번호: 704에서 제공된다. 성숙한 형태의 이러한 예시적인 단백질은 서열식별번호: 704의 아미노산 26-234이다.
- [0200] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "GITR 리간드" 및 "GITRL"은 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련된 단백질 리간드를 의미한다. GITRL은 다르게는 활성화-유도된 TNF-관련된 리간드 (AITRL) 및 종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 18 (TNFSF18)로서 공지되어 있다. GenBank™ 수탁 번호 AF125303은 예시적인 인간 GITRL 핵산 서열을 제공한다. GenBank™ 수탁 번호 NP_005083 및 Swiss-Prot 수탁 번호 Q9UNG2는 예시적인 인간 GITRL 아미노산 서열을 제공한다. 특정 구현예에서, GITRL은 서열식별번호: 716의 인간 GITRL이다.
- [0201] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "숙주세포"는 임의의 유형의 세포, 예를 들면, 1차 세포, 배양 중인 세포, 또는 세포주로부터의 세포일 수 있다. 특정한 구현예에서, 용어 "숙주세포"는 핵산 분자로 형질감염된 세포 및 그와 같은 세포의 자손 또는 잠재적인 자손을 의미한다. 그와 같은 세포의 자손은, 예를 들면, 계속되는 발생 또는 핵산 분자의 숙주세포 계통에의 통합에서 일어날 수 있는 돌연변이 또는 환경적인 영향으로 인해 핵산 분자로 형질감염된 모 세포와 동일하지 않을 수 있다.
- [0202] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 대상체에 대한 요법의 투여의 맥락에서 용어 "유효한 양"은 원하는 예방적 또는 치료 효과를 달성하는 요법의 양을 의미한다. 유효한 양의 예는 아래의 섹션 5.4.1.3에서 제공된다.

[0203]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용된다. 상기 대상체는 동물일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물 예컨대 비-영장류 (예를 들면, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 랫트 등) 또는 영장류 (예를 들면, 원숭이 또는 인간), 가장 바람직하게는 인간이다. 특정 구현예에서, 그와 같은 용어들은 비-인간 동물 (예를 들면, 비-인간 동물 예컨대 돼지, 말, 소, 고양이 또는 개)를 의미한다. 일부 구현예에서, 그와 같은 용어들은 애완 또는 농장 동물을 의미한다. 특정한 구현예에서, 그와 같은 용어들은 인간을 의미한다.

도면의 간단한 설명

[0204]

도 1은 항-GITR 항체 231-32-15 대 이소타입 대조군의 특이성을 보여주는 비-환원 조건하에서의 웨스턴 블롯이다. 항체를 인간 GITR 재조합 단백질 (Hu GITR recomb protein), 마우스 GITR 재조합 단백질 (Mu GITR recomb protein), 재조합 인간 GITR을 발현하는 CMS5A 세포 (CMS5A-huGITR), 야생형 CMS5A 세포 (CMS5A-wt), CD4⁺ 활성화된 세포로부터의 단백질 (CD4⁺ Activated) 및 CD4⁺ 비처리 세포로부터의 단백질 (CD4⁺ Untreated)에 대해 블롯팅한다. 231-32-15 반응성이 인간 GITR, CMS5A 세포에서의 재조합 인간 GITR, 및 활성화된 CD4⁺ 세포에서의 천연 인간 GITR에 대해 나타내어져 있다.

도 2a 및 2b는 항-GITR 항체 대 시판 (R&D Systems) 항-GITR mAb의 경쟁적 결합의 FACS 분석을 보여준다. 도 2a에서 R&D Systems mAb의 차단은 도면에 나타내어진 바와 같이 R&D mAb 및 시험 항체 (항체 1042-7, 항체 1039-45, 항체 1333-21 및 항체 32-15)를 사용하여 시험된다. 조건 '무 항체(no antibody)'는 시험 항체의 부재하에서 R&D Systems mAb 단독의 결합을 보여준다. 도 2b는 도면에 나타내어진 바와 같이 무 mAb, R&D Systems mAb 및 시험 항체 (항체 1042-7, 항체 1039-45, 항체 1333-21 및 항체 32-14)를 사용한 항-GITR 항체 231-1039-45의 차단을 보여준다. 조건 '무 항체'는 시험 항체의 부재하에서 항체 231-1039-45 단독의 결합을 보여준다.

도 3a, 3b 및 3c: 도 3a는 항체의 다양한 농도에서 항체 1333-21 배치 1, 1333-21 배치 2 및 R&D 항체에 의한 CMS5A-GITR의 염색을 도시한다. 도 3b는 항체 1042-7, 32-15, 1039-45, 1333-21 및 R&D 항체로의 염색시 생체 외 PBMC CD3-CD19-GITR+ 및 CD4+CD25+GITR+ 세포의 형광 강도를 그래프로 나타낸 것이다. 도 3c는 항체 1333-21 및 R&D Systems 항체에 의한 CD3-CD19-GITR+ 및 CD4+CD25+GITR+ 세포의 FACS 분석을 제공한다.

도 4는 다양한 농도의 항-CD3 (OKT3) 항체와 함께 CD4⁺ T 세포에 대한 항-GITR 항체의 공동자극 효과의 평가를 도시한다. 상부 패널에는 % CFSE-low 세포가 감소하는 농도의 OKT3 항체(5 μ g/ml, 1 μ g/ml, 0.2 μ g/ml, 0.04 μ g/ml 및 0 μ g/ml)와 함께 시험된 각각의 항체(PBS 대조군, R&D, 1042-7, 32-15, 1039-45 및 1333-21)에 대해 플롯팅되어 있다. 하부 패널에는 IFN γ 의 농도(pg/ml)가 감소하는 농도의 OKT3 항체 (5 μ g/ml, 1 μ g/ml, 0.2 μ g/ml, 0.04 μ g/ml 및 0 μ g/ml)와 함께 시험된 각각의 항체(PBS 대조군, R&D, 1042-7, 32-15, 1039-45 and 1333-21)에 대해 플롯팅되어 있다.

도 5는 항-GITR 항체 키메라성 부모 231-32-15 및 m6C8의 존재하에서의 GITR에 대한 GITRL-PE 결합을 보여준다. IL-1 β 를 인지하는 추가의 항체 SK48E26가 음성 대조군으로서 사용되었다. GITRL-PE 결합의 퍼센트는 증가하는 항체 농도(12, 37, 111, 333, 1000, 3000 및 9000ng/ml)의 존재하에서 서스펜션 어레이 기술(Luminex[®] 200 system)에 의해 측정되었다. 도 5는 이중으로 수행된 이러한 검정의 4회의 독립적인 반복으로부터의 결과를 보여주며, 표준 편차는 n=8로부터 결정되었다.

도 6는 GITRL-PE 결합의 퍼센트가 증가하는 항체 농도(12, 37, 111, 333, 1000, 3000 및 9000ng/ml)의 존재하에서 서스펜션 어레이 기술(Luminex[®] 200 system)에 의해 측정되는 도 5에 나타낸 바와 유사한 그래프이다. 시험된 항-GITR 항체는 키메라성 부모 231-32-15 항체 및 두 가지 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2이었다. 당해 도면은 이중으로 수행된 하나의 실험으로부터의 결과를 보여준다.

도 7는 표면 플라즈몬 공명 (BIAcore[®] T100/200)에 의해 측정된 바와 같은 mAbs의 존재하에서의 GITR에 대한 GITR 리간드 결합을 보여준다. 시험된 항-GITR 항체는 키메라성 부모 231-32-15, 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2 및 m6C8이었다. 음성 대조군은 항-IL-1b 항체 SK48E26이었다.

도 8a 및 8b는 두 가지 상이한 버피 코트로부터의 풍부한 CD4⁺ T 세포에 대한 항-GITR 항체의 자극의 효과를 평가하기 위한 준최적 CD3 자극 검정의 결과의 FACS 플롯을 보여준다. 도 8a는 자극에 대한 고 반응자(버피 코트

6)로부터의 CD4 T 세포의 세포 수 및 증식의 FACS 분석을 보여주는 반면, 도 8b는 저 반응자(버피 코트 8)에 대한 FACS 분석을 보여준다. 세포 증식(CFSE; x-축)은 10 μ g/ml의 항-GITR 항체(키메라성 부모 231-32-15 항체 및 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2)에 대해 나타내어져 있다. 사용된 대조군은 항-CD3/항-CD28 항체 단독 또는 무 자극이었다. 검정은 삼중으로 수행하였다.

도 9a 및 9b는 준최적 CD3 자극 검정에서, 항체 m6C8과 비교하여, 풍부한 CD4 T 세포 증식(도 9a) 및 세포 수(도 9b)에 대한 항-GITR 인간화 변이체 항체 Hum231#1과 Hum231#2의 효과를 보여주는 히스토그램이다. 항체는 10 μ g/ml의 농도로 사용되었다. 끝 열(검은색으로 속이 채워진; 도 9a 및 9b)은 어떠한 항-GITR 항체도 첨가하지 않은 항-CD3/항-CD28 자극을 나타낸다.

도 10a, 10b, 10c 및 10d는 준최적 CD3 자극 검정에서 항-GITR 항체의 투여에 의해 유도된 IFN γ , IL-6, IL-10 및 TNF α 각각에 대한 사이토킨 생산의 분석을 보여준다. 시험된 항-GITR 항체는 10 μ g/ml 및 5 μ g/ml의 농도의 키메라성 부모 231-32-15 및 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2이었다.

도 11은 항-GITR 항체에 대한 추가의 적정 및 준최적 CD3 자극 검정에서 세포 증식에 대한 이들의 효과를 보여주는 히스토그램이다. 키메라성 부모 231-32-15 항체 및 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2는 10 μ g/ml, 5 μ g/ml 및 2.5 μ g/ml의 농도로 사용되었다.

도 12a 및 12b는 항-GITR 항체의 추가의 적정 및 준최적 CD3 자극 검정에서 IFN γ 생산에 대한 이들의 효과를 보여준다. 키메라성 부모 231-32-15 항체 및 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2는 플레이트 결합된 것(plate bound)으로서 10 μ g/ml, 5 μ g/ml 및 2.5 μ g/ml(도 12a) 또는 가용성 항체로서 20 μ g/ml, 10 μ g/ml 및 5 μ g/ml(도 12b)의 농도로 사용되었다.

도 13은 준최적 CD3 자극 검정에서 PBMCs에 의한 사이토킨 분비에 대한 5 μ g/ml, 플레이트-결합된 Hum231#2로의 공동-자극(co-stimulation)의 결과를 보여주는 일련의 막대 그래프이다. 도 13에 나타내어진 데이터는 자극 후 2 일째 및 4일째에 시험된 두 명의 기증자로부터의 데이터이다. 이소타입 대조군을 증가하는 최대 배가 유도(max fold induction)가 여섯 개의 상이한 사이토킨(IFN γ , IL-2, TNF α , IL-10, IL-13 및 IL-4)에 대해 플롯팅되었다. 오차 막대는 각각의 사이토킨에 대한 두 개의 레플리케이트에 대한 표준 편차를 나타낸다. 각각의 기증자는 적어도 3회의 개별 실험으로 시험하였다.

도 14a, 14b 및 14c는 준최적 CD3 자극하에 플레이트-결합된 Hum231#2, Hum231#2w 또는 pab1989 (Hum231#2w의 IgG4 대응물)에 의해 유도된, IFN γ 및 TNF α 의 생산을 측정하는 세포내 사이토킨 염색 검정의 결과이다. 도 14a는 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 대한 IFN γ 및 TNF α 의 공동-염색을 보여주는 일련의 유동 세포계측 플롯이다. IFN γ + 일작용성 T 세포, TNF α + 일작용성 T 세포 또는 IFN γ + TNF α + 다작용성 T 세포의 퍼센트를 준최적 항-CD3 항체 농도 범위에 걸쳐 Hum231#2, Hum231#2w, pab1989 또는 이소타입 대조군에 대해 플롯팅하였다(도 14b 및 14c). 도 14b 및 14c에서의 각각의 점은 시험된 조건에 대한 두 개의 레플리케이트를 나타낸다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. 항-GITR 항체는 5 μ g/ml의 농도로 사용되었다. 그래프는 각각 여섯 개(도 14a 및 14b) 및 네 개(도 14c)의 상이한 기증자로부터의 PBMC를 사용한 실험을 대표한다.

도 15a, 15b 및 15c는 상이한 교차-결합 조건하에서 항-GITR 항체 Hum231#2를 비교하는 실험의 결과를 보여주는 일련의 막대 그래프이다. 도 15a는 5 μ g/ml 플레이트-결합된(PB) 또는 가용성 Hum231#2 또는 이소타입 대조군에 의해 공동-자극된 PBMCs를 사용한 IFN γ + TNF α + 다작용성 CD8+ T 세포의 퍼센트에 대한 이소타입 대조군으로부터의 최대 배가 유도를 보여주는 막대 그래프이다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. *는 $p < 0.05$ 를 나타내고, **는 $p < 0.005$ 를 나타낸다(비쌍체 T-검정). 도 15b 및 15c에서는, 여섯 개의 상이한 사이토킨에 대한 이소타입 대조군을 능가한 최대 배가 유도가 플레이트-결합된 Hum231#2(도 15b) 또는 항-Fc 가교-결합된 Hum231#2(도 15c)에 대해 플롯팅되었다. 오차 막대는 각 사이토킨에 대해 두 개의 레플리케이트로부터의 표준 편차를 나타낸다.

도 16a 및 16b는 T 효과기(T-eff) 및 T 조절 세포(Tregs)에 대한 항-CD3/항-CD28 및 항-GITR 항체 자극의 결과를 보여준다. 도 16a는 활성화된 T-효과기 및 T-조절 세포가 항-CD3/항-CD28 단독으로 또는 항-GITR 항체와 함께 자극시킨 후 이들 세포 표면 상에서 GITR을 발현함을 보여준다. 그러나, 도 16b에 나타내어진 바와 같이, 항-GITR 항체로의 공동자극은 우선적으로 T-조절 세포를 능가하여 효과기 T-세포를 확대시킨다. 세포 확대/증식(CFSE; y-축)이 버피 코트 8 상의 10 μ g/ml의 항-GITR 항체(키메라성 부모 231-32-15 항체 및 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2)에 대해 나타내어져 있다. 사용된 대조군은 125ng/ml의 항-CD3/항-CD28 항체 또는 무 자극이었다.

도 17a 및 17b는 시험된 항-GITR 항체에 의한 T 세포 증식에 대한 결과를 보여준다. 도 17a는 31.25ng/ml 항-CD3 항체로 자극된 총 PBMC에서의 CD4 세포의 증식을 보여주고, 도 17b는 CD8 세포의 증식을 보여준다. 키메라성 부모 231-32-15 항체 및 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2는 10 μ g/ml의 농도에서 시험되었다.

도 18a, 18b 및 18c는 0.3 μ g/ml의 플레이트-결합된 항-CD3 항체(Clone SP34)의 부재 또는 존재하에서의 GITR NF- κ B-루시퍼라제 리포터 검정의 결과를 보여주는 그래프이다. 도 18a는 항-CD3 항체의 존재하에서 자극후 18 시간째에 다양한 항-GITR 항체 농도에서의 루시퍼라제 청결도 검사 단위(relative light unit)(RLU)를 보여주는 그래프이다. 도 18b는 항-CD3 항체의 부재하에서 자극후 5시간째에 상이한 항-GITR 항체 농도에서의 루시퍼라제 RLU를 보여주는 그래프이다. 도 18c는 자극후 0, 2, 5, 6, 8 및 18시간째에 루시퍼라제 발현의 최고 비(GITR Ab/이소타입 대조군)를 보여주는 그래프이다. 오차 막대는 듀플리케이트로부터의 표준 편차를 나타낸다. 시험된 항-GITR 항체는 Hum231#2w 및 m6C8이었다. 나타낸 데이터는 항-CD3 항체를 갖는 네 가지 실험 또는 항-CD3 항체가 없는 두 가지 실험을 대표한다.

도 19a는 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 활성화된 nTregs, CD4+ T 세포 또는 CD8+ T 세포에 대한 인간 GITR의 정규화된 수용체 밀도를 보여주는 막대 그래프이다. 사용된 항-GITR 항체는 PE-접합 마우스 항-인간 GITR 항체(Biolegend: 621; 311604/B171072)이었다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. **도 19b**는 Fc 감마 수용체 IIIA (CD16) 리포터 세포주를 사용하여 항-GITR 항체 Hum231#2w를 실험한 그래프이다. 고 친화도 158 V/V 다형성을 갖는 CD16A를 과발현하는 Jurkat NFAT-루시퍼라제 리포터 세포를 Hum231#2w 또는 이소타입 대조군의 존재하에 37 $^{\circ}$ C에서 20시간 동안 활성화된 일차 nTregs 및 T 효과기 세포와 함께 공동-배양하였다. 청결도 검사 단위(RLU)는 20시간 후에 기록되었으며, CD16A 결합을 나타낸다. Δ RLU는 항-GITR 항체의 RLU 마이너스 이소타입 대조군의 RLU를 나타낸다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다(n=2). 나타낸 데이터는 세 명의 기증자로부터의 세포를 사용한 실험을 대표한다. **도 19c**는 유동 세포계측법에 의해 측정된 GITR의 표면 발현을 보여주는 일련의 히스토그램이다. 샘플을 건강한 인간 기증자(a-c, n=3)의 혈액으로부터 또는 비-소세포 폐암 환자(NSCLC)(d-f, n=3)의 종양 조직으로부터 수집하였다. 세포 집단을 다음과 같이 정의하였다: Tconv (CD3+, CD4+, CD8a-, CD25low, FOXP3-) 또는 Treg (CD3+, CD4+, CD8a-, CD25high, FOXP3+).

도 20a, 20b 및 20c는 아프리카 사바나 원숭이(African green monkey)(AGM)로부터의 PBMC를 사용한 실험으로부터의 결과이다. 도 20a는 항-GITR 항체 Hum231#2 및 항-PD-1 항체를 사용한 아프리카 사바나 원숭이(AGM)로부터의 활성화된 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 염색의 일련의 유동 세포계측 플롯이다. 건강한 AGM PBMC를 항-CD3 항체(clone SP34.2) 또는 ConA plus IL-2(20 U/ml)로 3일간 활성화시켰다. 유동 세포계측 플롯은 세 가지 상이한 AGM로부터의 PBMC를 사용한 실험을 대표한다. 도 20b 및 20c는 AGM PBMC를 사용한 CD3 하위자극(substimulation) 검정의 결과이다. 도 20b는 Hum231#2w 또는 이소타입 대조군에 의해 공동-자극된 세포에 대한 CD8 및 IFN γ 의 공동-염색을 보여주는 한 쌍의 유동 세포계측 플롯이다. 도 20c에는, IFN γ + AGM CD8+ T 세포의 퍼센트가 상이한 항-GITR 항체 농도에 대해 플롯팅되었다. 각각의 점은 두 개의 웰의 레플리케이트를 나타내고, 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. 도 20b 및 20c에 나타낸 데이터는 두 개의 AGM으로부터의 PBMC를 사용한 실험을 대표한다.

도 21a 및 21b는 플레이트-결합된 0.8 μ g/ml의 항-CD3 항체 및 5 μ g/ml의 항-GITR 항체 Hum231#2로 자극된 CD4+ 및 CD8+ T 세포 상의 표면 OX40 및 PD-1의 염색으로부터의 결과이다. 도 21a는 OX40 및 PD-1의 동시-염색을 보여주는 일련의 유동 세포계측 플롯 및 히스토그램이다. 도 21b에서, 각각의 막대는 Hum231#2(검은색 막대), 이소타입 대조군(회색 막대) 또는 배지 단독(흰색 막대)으로 자극된 CD4+ 및 CD8+ T 세포 상의 PD-1 및 OX40에 대한 MFI 값을 나타낸다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. 유동 세포계측 플롯 및 그래프는 하나의 기증자로부터의 PBMC를 사용한 실험을 대표한다.

도 22a 및 22b는 생식계열 항체 변이체의 생산을 위한 돌연변이된 라이브러리의 설계를 보여준다.IGHV1-2*02 VH 인간 생식계열에 기초하는 라이브러리에 포함된 상이한 프레임워크 및 CDR 위치가 도 22a(나타나는 순서로 각각 서열번호 37-53)에 나타내어져 있고, IGKV4-1*01 VL 인간 생식계열을 기초로 하는 라이브러리에 대해서는 도 22b에 나타내어져 있다(나타나는 순서로 각각 서열번호 54-71).

도 23은 17개의 생식계열 항체 변이체를 열거하고 이들의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 상응하는 서열번호와 함께 상세한 표이다. 표는 추가의 생식계열 아미노산의 수 및 키메라성 부모 231-32-15 항체와 비교하여 변이체 항체의 평균 상대 친화도를 보여준다.

도 24a-c는 107개의 생식계열 항체 변이체를 열거하고 이들의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 상응하는 서열번호와

함께 상세한 표이다.

도 25a 및 25b는 항-GITR 생식계열 항체 변이체의 선택의 존재하에서의 GITR에 대한 GITRL-PE 결합을 보여준다. GITRL-PE 결합의 퍼센트는 증가하는 항체 농도(12, 37, 111, 333, 1000, 3000 및 9000ng/ml)의 존재하에서 서스펜션 어레이 기술(Luminex[®] 200 system)에 의해 측정되었다.

도 26a 및 26b는 두 개의 버피 코트, BC4(도 26a) 및 BC9(도 26b)로부터의 풍부한 CD4 T 세포 상의 키메라성 부모 231-32-15 항체 및 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2와 비교하여 생식계열 항체 변이체의 세포 증식(% CFSE Low)에 대한 효과를 보여준다. 준최적 CD3 자극 검정은 125ng/ml의 플레이트 결합된 항-CD3 항체를 플레이트 결합된 또는 가용성 이소타입 대조군과 함께 사용하여 수행하였다. 항-GITR 항체는 10 μ g/ml의 농도로 사용되었다.

도 27a 및 27b는 버피 코트 BC4로부터의 풍부한 CD4 T 세포 상의 키메라성 부모 231-32-15 항체 및 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2와 비교하여 생식계열 항체 변이체의 IFN γ 및 IL-10 각각의 사이토킨 방출에 대한 효과를 보여준다. 준최적 CD3 자극 검정은 125ng/ml의 플레이트 결합된 항-CD3 항체를 플레이트 결합된 또는 가용성 이소타입 대조군과 함께 사용하여 수행하였다. 항-GITR 항체는 10 μ g/ml의 농도로 사용되었고 사이토킨 수준은 배양물 상청액에서 측정하였다.

도 28a 및 28b는 버피 코트 BC9로부터의 풍부한 CD4 T 세포 상의 키메라성 부모 231-32-15 항체 및 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2와 비교하여 생식계열 항체 변이체의 각각의 IFN γ 및 IL-10 각각의 사이토킨 방출에 대한 효과를 보여준다. 준최적 CD3 자극 검정은 125ng/ml의 플레이트 결합된 항-CD3 항체를 플레이트 결합된 또는 가용성 이소타입 대조군과 함께 사용하여 수행하였다. 항-GITR 항체는 10 μ g/ml의 농도로 사용되었고 사이토킨 수준은 배양물 상청액에서 측정하였다.

도 29a 및 29b는 두 개의 버피 코트로부터의 풍부한 CD4 T 세포 상의 키메라성 부모 231-32-15 항체 및 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2와 비교하여 생식계열 항체 변이체의 (세포의 염색에 의해 측정되는 바와 같은) IFN γ 양성 CD4⁺ T-세포의 퍼센트를 보여준다. 도 29a는 버피 코트 13(BC13)으로부터의 결과를 보여주고, 도 29b는 버피 코트 18(BC18)로부터의 결과를 보여준다.

도 30a-c는 0.3 μ g/ml 항-CD3 항체의 존재하에서의 GITR NF- κ B-루시퍼라제 리포터 검정의 결과를 보여주는 일련의 그래프이다. 당해 검정에서 시험된 항-GITR 항체는 Hum231#2w 및 20개 생식세포 변이체: pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, pab2159, pab2160 및 pab2161이었다. 도 30a-c에는, 자극후 18시간째의 루시퍼라제 RLU가 시험된 상이한 항-GITR 항체 농도에 대해 플롯팅되어 있다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. **도 30d-f**는 항-CD3 항체의 부재하에서의 GITR NF- κ B-루시퍼라제 리포터 검정의 결과를 보여주는 일련의 그래프이다. 당해 검정에서 시험된 항-GITR 항체는 m6C8, Hum231#2w 및 20개의 생식계열 변이체: pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, pab2159, pab2160 및 pab2161이었다. 도 30d-f에는, 자극후 6시간째의 루시퍼라제 RLU가 시험된 상이한 항-GITR 항체 농도에 대해 플롯팅되어 있다. 오차 막대는 표준 편차를 나타낸다. 그래프 및 플롯은 두 가지 실험(도 30a-c) 또는 하나의 실험(도 30d-f)으로부터의 데이터를 대표한다.

도 31은 GITR-bio가 키메라성 부모 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2 항체와 함께 예비-항온처리되는 경우 바이오티닐화 GITR(GITR-bio)에 대한 키메라성 부모 231-32-15 항체를 발현하는 1624-5 pre-B 세포의 결합이 손실됨을 보여준다. 도 31 우측 프로파일은 GITR-bio에 대한 키메라성 부모 231-32-15 항체를 발현하는 1624-5 pre-B 세포의 결합을 도시한다. 그러나, 좌측 프로파일에서는, 키메라성 부모 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2 항체와의 GITR-bio의 예비-항온처리 후 GITR-bio에 대한 키메라성 부모 231-32-15 항체를 발현하는 1624-5 세포의 결합이 손실된다.

도 32는 표면 플라즈몬 공명(BIAcore[®] T100/200)에 의해 측정된 에피토프 경쟁 검정의 결과를 보여준다. GITR 항원을 CM5 센서 칩 상에 고정시키고, 항-GITR 항체를 300nM의 농도로 적용하였다. 키메라성 부모 231-32-15 항체를 먼저 적용한 다음 무린 항체 6C8을 적용하였다.

도 33a 및 33b는 오류 유발 PCR에 의해 생성된 세포 라이브러리 발현 GITR 변이체를 사용한 에피토프 맵핑 실험의 결과이다. 도 33a 및 33b에는 다클론성 항-GITR 항체에는 결합하지만 항-GITR 키메라성 부모 231-32-15 항체

에는 결합하지 않는 GITR 변이체로부터의 서열의 정렬이 나타내어져 있다.

도 34a 및 b는 알라닌 스캐닝을 사용한 에피토프 맵핑 실험의 결과이다. 인간 GITR(서열번호 701에 따라 넘버링 됨)에서 다음의 위치가 별도로 알라닌으로 돌연변이되었다: P28A, T29A, G30A, G31A, P32A, T54A, T55A, R56A, C57A, C58A, R59A, D60A, Y61A, P62A, G63A, E64A, E65A, C66A, C67A, S68A, E69A, W70A, D71A, C72A, M73A, C74A, V75A 및 Q76A. 도 34a에 나타난 실험에서 시험된 항체는 다음을 포함하였다: 단클론성 항-GITR 항체 Hum231#2, 세 개의 생식계열 변이체(pab1967, pab1975 및 pab1979) 및 m6C8 항체; 및 다클론성 항-GITR 항체 (AF689, R&D systems). 도 34a는 인간 GITR 알라닌 돌연변이체를 발현하는 1624-5 세포에 대한 Hum231#2, 세 개의 생식계열 변이체(pab1967, pab1975 및 pab1979) 및 기준 항체 m6C8의 결합을 요약한 표이다. 도 34b는 단클론성 항체 231-32-15, Hum231#2, 또는 m6C8, 또는 다클론성 항체를 사용한 야생형 인간 GITR, D60A 돌연변이체, 또는 G63A 돌연변이체를 발현하는 1624-5 세포의 염색을 보여주는 일련의 유동 세포계측 플롯이다. GITR 양성 세포의 퍼센트가 각 플롯에 나타내어져 있다.

도 35a는 인간 GITR, V1M 사이노몰거스 GITR, 및 V1M/Q62P/S63G 사이노몰거스 GITR의 서열 정렬이며, 사이노몰거스 GITR로부터의 두 개의 아미노산(GlnSer)이 인간 GITR에서의 상응하는 잔기(ProGly)로 대체된 위치 62 및 63이 강조되어 있다. **도 35b**는 단클론성 항체 231-32-15, Hum231#2, 또는 m6C8, 또는 다클론성 항-GITR 항체를 사용한 인간 GITR, V1M 사이노몰거스 GITR, 또는 V1M/Q62P/S63G 사이노몰거스 GITR을 발현하는 1624-5 세포의 염색을 보여주는 일련의 유동 세포계측 플롯이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

4. 상세한 설명

GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하고 GITR 활성을 조절하는 항체 (예를 들면, 단클론성 항체), 및 그것의 항원-결합 단편 이 본 명세서에서 제공된다. 예를 들면, 일 측면에서, GITR에 특이적으로 결합하고 1 종 이상의 GITR 활성을 향상시키고, 유도하거나 증가시키는 항체(들) 또는 그것의 단편(들)이 본 명세서에서 제공된다. 특정한 구현예에서, 항체(들) 또는 항원-결합 단편(들)은 단리된다.

그와 같은 항체, 및 그것의 항원-결합 단편을 인코딩하는 단리된 핵산 (폴리뉴클레오타이드), 예컨대 상보적 DNA (cDNA)가 또한 제공된다. 그와 같은 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 인코딩하는 핵산 (폴리뉴클레오타이드)를 포함하는 벡터 (예를 들면, 발현 벡터) 및 세포 (예를 들면, 숙주세포)가 또한 제공된다. 그와 같은 항체를 제조하는 방법이 또한 제공된다. 특정 다른 측면에서, GITR 활성을 유도하고, 증가시키거나 향상시키거나 어떤 병태, 예컨대 암 및 감염성 질환을 치료하는 방법 및 용도가 본 명세서에서 제공된다. 관련된 조성물 (예를 들면, 약제학적 조성물), 키트, 및 검출 방법이 또한 제공된다 are 은 또한, 제공된다.

항체

구체적인 측면에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 항체 (예를 들면, 단클론성 항체, 예컨대 키메라성 또는 인간화된 항체) 및 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)이 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하지 않도록 부분적으로 억제한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본 명세서에서 기재된 검정에 의해 평가되는 바와 같이 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% 또는 10% 미만까지 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 억제한다. 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 아래의 실시예 2 (예를 들면, 섹션 6.2.5.2 또는 6.2.5.4, 아래)에서 기재된 검정에 의해 평가되는 바와 같이 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% 또는 10% 미만까지 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 억제한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 1000 ng/ml, 950 ng/ml, 900 ng/ml, 850 ng/ml, 800 ng/ml, 750 ng/ml, 700 ng/ml, 650 ng/ml, 600 ng/ml, 550 ng/ml, 500 ng/ml, 450 ng/ml, 400 ng/ml, 350 ng/ml, 333 ng/ml, 300 ng/ml, 250 ng/ml, 200 ng/ml, 100ng/ml, 50ng/ml 또는 10ng/ml의 농도의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%,

20% 또는 10% 미만까지 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, GITRL-PE)의, 비드에 커플링된 GTR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GTR)에의 결합을 억제한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 1000 ng/ml 내지 750 ng/ml, 1000 ng/ml 내지 500 ng/ml, 850 ng/ml 내지 500 ng/ml, 750 ng/ml 내지 500 ng/ml, 600 ng/ml 내지 500 ng/ml, 500 ng/ml 내지 400 ng/ml, 400 ng/ml 내지 300 ng/ml, 또는 300 ng/ml 내지 200 ng/ml의 농도의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% 또는 10% 미만까지 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM, 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, GITRL-PE)의 비드에 커플링된 GTR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GTR)에의 결합을 억제한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 1000ng/ml의 농도에서 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드에 커플링된 GTR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GTR)에의 결합으로부터 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM 표지된 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 80% (일부 구현예에서, 40% 내지 70%, 50%, 내지 80%, 또는 40% 내지 80%) 미만 억제한다.

[0210] 또 다른 특정한 구현예에서, 3500 ng/ml, 3400 ng/ml, 3300 ng/ml, 3200 ng/ml, 3100 ng/ml, 3000 ng/ml, 2900 ng/ml, 2800 ng/ml, 2700 ng/ml, 2600 ng/ml, 2500 ng/ml, 2400 ng/ml, 2300 ng/ml, 2200 ng/ml, 2100 ng/ml, 2000 ng/ml, 1900 ng/ml, 1800 ng/ml, 1700 ng/ml, 1600 ng/ml, 1500 ng/ml, 1400 ng/ml, 1300 ng/ml, 1200 ng/ml, 또는 1100 ng/ml의 농도에서의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% 또는 10% 미만까지 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, GITRL-PE)의, 비드에 커플링된 GTR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GTR)에의 결합을 억제한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 3500 ng/ml 내지 3200 ng/ml, 3500 ng/ml 내지 3000ng/ml, 3200 ng/ml 내지 2500 ng/ml, 3000 내지 2200 ng/ml, 2500 ng/ml 내지 1800 ng/ml, 2000 ng/ml 내지 1500 ng/ml, 1700 ng/ml 내지 1200 ng/ml, 또는 1500 ng/ml 내지 1000 ng/ml의 농도에서의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% 또는 10% 미만까지 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, GITRL-PE)의, 비드에 커플링된 GTR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GTR)에의 결합을 억제한다.

[0211] 특정 구현예에서, 3000ng/ml의 농도에서 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GTR (예를 들면, 인간 GTR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 85% 미만 또는 80% 미만 (일부 구현예에서, 60% 내지 85%, 60% 내지 80%, 70% 내지 85% 또는 70% 내지 80%)까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에의 결합을 억제한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 1000ng/ml의 농도에서 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GTR (예를 들면, 인간 GTR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 85% 미만, 80% 미만 또는 75% 미만 (일부 구현예에서, 60%

내지 85%, 60% 내지 80%, 70% 내지 85% 또는 70% 내지 80%)까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에의 결합을 억제한다. 특정 구현예에서, 333ng/ml의 농도에서의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GTR (예를 들면, 인간 GTR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 70% 미만 또는 65% 미만 (일부 구현예에서, 50% 내지 70%, 55% 내지 70%, 50% 내지 65% 또는 50% 내지 60%)까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에의 결합을 억제한다. 특정 구현예에서, 111ng/ml의 농도에서 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GTR (예를 들면, 인간 GTR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 65% 미만, 60% 미만 또는 55% 미만 (일부 구현예에서, 40% 내지 65%, 40% 내지 60%, 40% 내지 55% 또는 30% 내지 60%)까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에의 결합을 억제한다. 특정 구현예에서, 37ng/ml의 농도에서 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GTR (예를 들면, 인간 GTR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 40% 미만 (일부 구현예에서, 20% 내지 40%, 20% 내지 30%, 또는 15% 내지 35%)까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에의 결합을 억제한다. 특정 구현예에서, 12ng/ml의 농도에서 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GTR (예를 들면, 인간 GTR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 20% 미만 (일부 구현예에서, 10% 내지 20%)까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에의 결합을 억제한다.

[0212]

특정 구현예에서, GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%는 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본 명세서에서 기재된 검정에 의해 평가되는 바와 같이 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합한다. 특정한 구현예에서, GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%는 아래의 실시예 2 (예를 들면, 섹션 6.2.5.2 또는 6.2.5.4, 아래)에서 기재된 검정에 의해 평가되는 바와 같이 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%는, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 1000 ng/ml, 950 ng/ml, 900 ng/ml, 850 ng/ml, 800 ng/ml, 750 ng/ml, 700 ng/ml, 650 ng/ml, 600 ng/ml, 550 ng/ml, 500 ng/ml, 450 ng/ml, 400 ng/ml, 350 ng/ml, 333 ng/ml, 300 ng/ml, 250 ng/ml 또는 200 ng/ml의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 비드에 커플링된 GTR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GTR)에 결합한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%는, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 1000 ng/ml 내지 900 ng/ml, 1000 ng/ml 내지 850 ng/ml, 900 ng/ml 내지 800 ng/ml, 또는 850 ng/ml 내지 750 ng/ml, 또는 800 내지 750 ng/ml의 존재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 비드에 커플링된 GTR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간

GITR)에 결합한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 0.5nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 20%, 적어도 25% 또는 적어도 30%는, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 1000ng/ml의 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다.

[0213]

또 다른 특정한 구현예에서, 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM, 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%는, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 3500 ng/ml, 3400 ng/ml, 3300 ng/ml, 3200 ng/ml, 3100 ng/ml, 3000 ng/ml, 2900 ng/ml, 2800 ng/ml, 2700 ng/ml, 2600 ng/ml, 2500 ng/ml, 2400 ng/ml, 2300 ng/ml, 2200 ng/ml, 2100 ng/ml, 2000 ng/ml, 1900 ng/ml, 1800 ng/ml, 1700 ng/ml, 1600 ng/ml, 1500 ng/ml, 1400 ng/ml, 1300 ng/ml, 1200 ng/ml, 1100 ng/ml 또는 1000 ng/ml의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%는, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 3500 ng/ml 내지 3200 ng/ml, 3500 ng/ml 내지 3000ng/ml, 3200 ng/ml 내지 2500 ng/ml, 3000 내지 2200 ng/ml, 2500 ng/ml 내지 1800 ng/ml, 2000 ng/ml 내지 1500 ng/ml, 1700 ng/ml 내지 1200 ng/ml, 또는 1500 ng/ml 내지 1000 ng/ml의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다.

[0214]

또 다른 특정한 구현예에서, 0.5nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 20%, 적어도 25% 또는 적어도 30%는, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 3000ng/ml의 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 0.5nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% (일부 구현예에서, 25% 내지 60%, 40% 내지 60%, 40% 내지 70%, 또는 25% 내지 50%)는, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 1000ng/ml의 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 0.5nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 적어도 60% (일부 구현예에서, 30% 내지 60%, 40% 내지 60%, 40% 내지 70%, 또는 30% 내지 50%)는, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 333ng/ml의 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 0.5nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60% 또는 적어도 65% (일부 구현예에서, 40% 내지 70%, 40% 내지 60%, 40% 내지 65%, 또는 40% 내지 50%)는, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 111ng/ml의 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 0.5nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 60%, 적어도 70% 또는 적어도 80%

(일부 구현예에서 60% 내지 80%, 70% 내지 80% 또는 75% 내지 85%)는, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 37ng/ml의 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 0.5nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 80%, 적어도 85% 또는 적어도 90% (일부 구현예에서 80% 내지 90% 또는 85% 내지 95%)는, 서스펜션 어레이 검정에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 12ng/ml의 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다.

[0215]

3000ng/ml의 농도에서 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 15% 초과 또는 20% 초과까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 억제하지 않는다. 특정 구현예에서, 1000ng/ml의 농도에서 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 15% 초과, 20% 초과 또는 25% 초과까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 억제하지 않는다. 특정 구현예에서, 333ng/ml의 농도에서 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 30% 초과 또는 35% 초과까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 억제하지 않는다. 특정 구현예에서, 111ng/ml의 농도에서 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 35% 초과, 40% 초과 또는 45% 초과까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 억제하지 않는다. 특정 구현예에서, 37ng/ml의 농도에서 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 60% 초과까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 억제하지 않는다. 특정 구현예에서, 12ng/ml의 농도에서 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 80% 초과까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 억제하지 않는다.

[0216]

또 다른 구현예에서, 특정 양의 표지된 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL-PE)은 하기를 포함하는 방법에서 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다: (a) 비드 당 대략 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)을 비드에 커플링하는 단계; (b) 제1 기간 (예를 들면, 30 분, 60 분, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간 또는 3 시간) 동안 웰에서, 대략 30 비드/ μ l, 40 비드/ μ l, 또는 50 비드/ μ l의 농도에서 GITR 커플링된 비드를 3000ng/ml, 2500ng/ml, 2000ng/ml, 1500ng/ml, 1000ng/ml, 750ng/ml, 500ng/ml, 250ng/ml, 100ng/ml, 50ng/ml, 25ng/ml 또는 10ng/ml의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 인큐베이팅하는 단계; (c) 표지된 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL-PE)을 상기 웰에 부가하여 대략 1.5nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL 및 대략 15 비드/ μ l, 20 비드/ μ l, 또는 25 비드/ μ l의 최종 농도를 얻고, 제2 기간 (예를 들면, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간 또는 3 시간) 동안 인큐베이팅하는 단계; 및 (d) 예를 들면, 서스펜션 어레이 검정

예컨대 Luminex® 200 시스템에서 G1TR 커플링된 비드에 결합된 표지된 G1TRL를 검출하는 단계. 특정한 구현예에서, 항-G1TR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 G1TR 커플링된 비드에 결합된 표지된 G1TRL의 양은 상기 항-G1TR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 G1TR 커플링된 비드에 결합된 표지된 G1TRL의 양에 대해 결정된다. 특정 구현예에서, 상기 항-G1TR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재는, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 웰에 존재하지 않는다는 것을 나타낸다. 다른 구현예에서, 상기 항-G1TR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재란, G1TR에 결합하지 않는 아이소타입 대조군 항체가 웰에 존재한다는 것을 의미한다. 이들 구현예에 따르면, 항-G1TR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 G1TR 커플링된 비드에 결합된 표지된 G1TRL의 양은, 일부 구현예에서, 상기 항-G1TR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 G1TR 커플링된 비드에 결합된 표지된 G1TRL의 양의 적어도 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% 또는 60% 또는 15% 내지 60%, 20% 내지 60%, 30% 내지 70%, 또는 20% 내지 50%인 것으로 결정된다.

[0217] 또 다른 구현예에서, 특정 양의 표지된 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL-PE)은 하기를 포함하는 방법에서 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 비드에 커플링된 GTR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GTR)에 결합한다: (a) 비드 당 대략 5pg/ml의 농도에서 GTR (예를 들면, 인간 GTR)을 비드에 커플링하는 단계; (b) 제1 기간 (예를 들면, 30 분, 60 분, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간 또는 3 시간) 동안 웰에서 대략 40 비드/ μ l의 농도에서 GTR 커플링된 비드를 3000ng/ml, 2500ng/ml, 2000ng/ml, 1500ng/ml, 1000ng/ml, 750ng/ml, 500ng/ml, 250ng/ml, 100ng/ml, 50ng/ml 또는 10ng/ml의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 함께 인큐베이팅하는 단계; (c) 표지된 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL-PE)을 상기 웰에 부가하여 0.5nM의 표지된 GITRL 및 대략 20 비드/ μ l의 최종 농도를 얻고 제2 기간 (예를 들면, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간 또는 3 시간) 동안 인큐베이팅하는 단계; 및 (d) 예를 들면, 서스펜션 어레이 검정 예컨대 Luminex® 200 시스템에서 GTR 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL를 검출하는 단계. 특정한 구현예에서, 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GTR 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL의 양은 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 GTR 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL의 양에 대해 결정된다. 특정 구현예에서, 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재는, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 웰에 존재하지 않는다는 것을 나타낸다. 다른 구현예에서, 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재란, GTR에 결합하지 않는 아이소타입 대조군 항체가 웰에 존재한다는 것을 의미한다. 이들 구현예에 따르면, 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GTR 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL의 양은, 일부 구현예에서, 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 GTR 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL의 양의 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% 또는 60% 또는 20 내지 70%, 20% 내지 60%, 30% 내지 70%, 또는 20% 내지 50%인 것으로 결정된다.

[0218] 특정 구현예에서, 칩 (예를 들면, CM5 센서 칩) 상에 고정된 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 결합된, 150nM, 145nM, 140nM, 135nM, 130nM, 125nM, 120nM, 115nM, 110nM, 105nM 또는 100nM의 농도의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만 또는 15% 미만까지 150nM, 145nM, 140nM, 135nM, 130nM, 125nM, 120nM, 115nM, 110nM, 105nM 또는 100nM의 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL의 비-공유 결합된 삼량체)의 칩 상에 고정된 G1TR에의 결합을 억제한다. 특정 구현예에서, 칩 (예를 들면, CM5 센서 칩) 상에 고정된 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 결합된, 125nM의 농도의 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 125nM의 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL의 비-공유 결합된 삼량체)의 칩 상에 고정된 G1TR에의 결합을 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만 또는 15% 미만까지 억제한다.

[0219] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기의 해리 속도 상수 (k_{off}) 로 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다: $8.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $3.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $8.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $3.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $8.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $3.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $8.5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $3.5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $8.5 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $3.5 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $1 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $8.5 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ 또는 그

는 그 미만, $2.5 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $1 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $8.5 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, 또는 $1 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기의 k_{off} 로 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합한다: $9.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$, $8.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$, $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$, $9.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$, $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$, $9.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$, $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$, $9.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, $9.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, $8.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 내지 $2.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, $8.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, 내지 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, $8.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. 특정 구현예에서, k_{off} 은 예를 들면, BIAcore® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정된 바와 같이 1가 항체, 예컨대 Fab 단편을 사용하여 결정된다. 다른 구현예에서, k_{off} 은 예를 들면, BIAcore® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정된 바와 같이 2가 항체를 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, k_{off} 은 아래의 섹션 6에서 기재된 검정을 사용하여 결정된다.

[0220] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기의 결합 속도 상수 (k_{on})로 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합한다: 적어도 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $2.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $3.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $2.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $3.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 또는 적어도 $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기의 k_{on} 로 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합한다: $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $3.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $2.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $3.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $3.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. 특정 구현예에서, k_{on} 은 예를 들면, BIAcore® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정된 바와 같이 1가 항체, 예컨대 Fab 단편을 사용하여 결정된다. 다른 구현예에서, k_{on} 은 예를 들면, BIAcore® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정된 바와 같이 2가 항체를 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, k_{on} 은 아래의 섹션 6에서 기재된 검정을 사용하여 결정된다.

[0221] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기의 K_D 로 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합한다: 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4.5 nM, 4 nM, 3.5 nM, 3 nM, 2.5 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 0.75 nM, 0.5 nM, 0.25 nM, 또는 0.1 nM 미만. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기의 K_D 로 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합한다: 약 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4.5 nM, 4 nM, 3.5 nM, 3 nM, 2.5 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 0.75 nM, 0.5 nM, 0.25 nM, 또는 0.1 nM. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기의 K_D 로 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합한다: 7 nM 내지 2 nM, 5 nM 내지 3 nM, 5 nM 내지 1 nM, 4 nM 내지 3 nM, 4 nM 내지 2 nM, 3 nM 내지 2 nM, 3 nM 내지 1 nM, 2 nM 내지 1 nM, 3 nM 내지 0.1 nM, 2 nM 내지 0.1 nM, 1 nM 내지 0.1 nM, 또는 0.5 nM 내지 0.1 nM. 특정 구현예에서, K_D 은 $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ 의 몫으로서 계산되고, k_{on} 및 k_{off} 는 예를 들면, BIAcore® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정된 바와 같이 1가 항체, 예컨대 Fab 단편을 사용하여 결정된다. 다른 구현예에서, K_D 은 $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ 의 몫으로서 계산되고, k_{on} 및 k_{off} 는 예를 들면, BIAcore® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정된 바와 같이 2가 항체, 예컨대 Fab 단편을 사용하여 결정된다. 특정한 구현예에서, K_D 은 아래의 섹션 6의 실시예 (예를 들면, 실시예 2)에서 제시된 바와 같이 결정된다.

[0222] 특정 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 하기를 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다:

- [0223] (a) 아미노산 서열 $KSSQSX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7KX_8YX_9$ (서열식별번호: 4) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR1, 식 중:
- [0224] X_1 은 L, A, V, I, P, F 또는 M이고
- [0225] X_2 은 L, A, V, I, P, F, M 또는 S이고
- [0226] X_3 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0227] X_4 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0228] X_5 은 G, N, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0229] X_6 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0230] X_7 은 Q, G, N, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0231] X_8 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0232] X_9 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 A이고; 그리고/또는
- [0233] (b) 아미노산 서열 $X_1ASTRX_2X_3$ (서열식별번호: 5) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR2, 식 중:
- [0234] X_1 은 W, G, N, Q, S, T, C, Y, F, H 또는 A이고
- [0235] X_2 은 E, D 또는 A이고
- [0236] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고; 그리고/또는
- [0237] (c) 아미노산 서열 $QX_1X_2YX_3X_4PYT$ (서열식별번호: 6) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3, 식 중:
- [0238] X_1 은 N, G, Q, S, T, C, W 또는 Y이고
- [0239] X_2 은 D, E 또는 Y이고
- [0240] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0241] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, L, 또는 A이다.
- [0242] 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 상기 VL CDR 중 1, 2, 또는 모두 3개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR 중 1, 2 또는 모두 3개 (예를 들면, 표 1의 하나의 행에 있는 VL CDR, 예를 들면, 모든 VL CDR은 항체 231-32-15로부터 유래한다)를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 본 명세서에서 기재된 VL 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (FR) (예를 들면, 표 3의 하나의 행에 있는 프레임워크 영역의 1, 2, 3, 또는 4개)를 포함한다.
- [0243] 또 다른 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편은, 하기를 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함한다:
- [0244] (a) 아미노산 서열 $X_1YX_2MX_3$ (서열식별번호: 1) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR1, 여기서

- [0245] X_1 은 D, E, G 또는 A이고
- [0246] X_2 은 A, V, L, I, P, F, M 또는 Y이고
- [0247] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F 또는 H이고; 그리고/또는
- [0248] (b) 아미노산 서열 $X_1IX_2X_3X_4SGX_5X_6X_7YX_8QKFX_9X_{10}$ (서열식별번호: 2) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2, 여기서
- [0249] X_1 은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고
- [0250] X_2 은 R, K, H, Q 또는 A이고
- [0251] X_3 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 P이고
- [0252] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, 또는 A이고
- [0253] X_5 은 D, E, G 또는 A이고
- [0254] X_6 은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고
- [0255] X_7 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I, P 또는 A이고
- [0256] X_8 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0257] X_9 은 K, R, H, Q 또는 A이고
- [0258] X_{10} 은 D, E, G 또는 A이고; 그리고/또는
- [0259] (c) 아미노산 서열 $SGTVRGX_1X_2X_3$ (서열식별번호: 3) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3, 여기서
- [0260] X_1 은 F, A, V, L, I, P, M, Y, W, H 또는 S이고
- [0261] X_2 은 A, 또는 D이고
- [0262] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H 또는 V이다.
- [0263] 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 상기 VH CDR 중 1, 2, 또는 모두 3개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR1를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR 중 1, 2 또는 모두 3개 (예를 들면, 표 2의 하나의 행에 있는 VH CDR, 예를 들면, 모든 VH CDR은 항체 231-32-15로부터 유래함)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 본 명세서에서 기재된 VH 프레임워크를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, 표 4의 하나의 행에 있는 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개)를 포함한다.

[0264] 표 1. VL CDR 아미노산 서열¹

항체	VL CDR1 (서열식별번호:)	VL CDR2 (서열식별번호:)	VL CDR3 (서열식별번호:)
231-32-15	KSSQSLLNSGNQKNYLT (16)	WASTRES (17)	QNDYSYPYT (18)
Hum231#1	KSSQSLLNSGNQKNYLT (16)	WASTRES (17)	QNDYSYPYT (18)
Hum231#2	KSSQSLLNSGNQKNYLT (16)	WASTRES (17)	QNDYSYPYT (18)
pab1964	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
pab1965	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1966	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1967	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
pab1968	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1969	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
pab1970	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
pab1971	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1972	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1973	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1975	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1976	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1977	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1979	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1980	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1981	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1983	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab2159	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
pab2160	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab2161	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
1	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
2	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
3	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
4	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
5	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
6	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
7	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
8	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
9	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
10	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
11	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
12	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
13	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
14	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
15	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
16	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
17	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
18	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
19	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)

[0265]

항제	VL CDR1 (서열식별번호:)	VL CDR2 (서열식별번호:)	VL CDR3 (서열식별번호:)
20	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
21	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
22	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDHSFPYT (191)
23	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSSPYT (192)
24	KSSQSLLNSGNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
25	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
26	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
27	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
28	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
29	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
30	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
31	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
32	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
33	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
34	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
35	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
36	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
37	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
38	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
39	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
40	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
41	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
42	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
43	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
44	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
45	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
46	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
47	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
48	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
49	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
50	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
51	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSSPYT (192)
52	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
53	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
54	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
55	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
56	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
57	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
58	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
59	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
60	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
61	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
62	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)

[0266]

항체	VL CDR1 (서열식별번호:)	VL CDR2 (서열식별번호:)	VL CDR3 (서열식별번호:)
63	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
64	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
65	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
66	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
67	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
68	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
69	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
70	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
71	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
72	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
73	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
74	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
75	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
76	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
77	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
78	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
79	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
80	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
81	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
82	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
83	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
84	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
85	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
86	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
87	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
88	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
89	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
90	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
91	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
92	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
93	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
94	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
95	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
96	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
97	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
98	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
99	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
100	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSSPYT (192)
101	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
102	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
103	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSSPYT (192)
104	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
105	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)

항체	VL CDR1 (서열식별번호:)	VL CDR2 (서열식별번호:)	VL CDR3 (서열식별번호:)
106	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
107	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)

¹ 표 1 중 VL CDR은 카밧에 따라 결정된다.

[0270]

표 2. VH CDR 아미노산 서열²

항체	VH CDR1 (서열식별번호:)	VH CDR2 (서열식별번호:)	VH CDR3 (서열식별번호:)
231-32-15	DYAMY (13)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (14)	SGTVRGFAY (15)
Hum231#1	DYAMY (13)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (14)	SGTVRGFAY (15)
Hum231#2	DYAMY (13)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (14)	SGTVRGFAY (15)
pab1964	GYAMY (19)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
pab1965	GYAMY (19)	VIRTFSGDVTYNQKFRG (25)	SGTVRGFAY (34)
pab1966	GYAMY (19)	VIKTYSGGVTYNQKFRG (26)	SGTVRGFAY (34)
pab1967	GYAMH (20)	LIRTYSGGVSYNQKFRE (27)	SGTVRGFAY (34)
pab1968	DYAMY (21)	VIRTFSGDLTYNQKFQD (28)	SGTVRGFAY (34)
pab1969	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1970	DYAMY (21)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
pab1971	DYAMY (21)	VIRTYSGDVSYNQKFRG (177)	SGTVRGFAY (34)
pab1972	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFRD (31)	SGTVRGFAY (34)
pab1973	GYAMY (19)	VIRTFSGGVTYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
pab1975	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1976	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1977	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1979	EYAMH (22)	VIRTYSGGVSYNQKFQE (33)	SGTVRGFAY (34)
pab1980	EYAMH (22)	VIRTYSGGVSYNQKFQE (33)	SGTVRGFAY (34)
pab1981	EYAMH (22)	VIRTYSGGVSYNQKFQE (33)	SGTVRGFAY (34)
pab1983	GYAMY (19)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
pab2159	GYAMY (19)	LIRTYSGEVSYNQKFRG (144)	SGTVRGFAY (34)
pab2160	GYVMH (119)	VIRTFSGDVSYNQKFRE (162)	SGTVRGFAY (34)
pab2161	EYAMH (22)	LIQTYSGDVSYNQKFRG (121)	SGTVRGFAY (34)
1	EYAMY (23)	VIRTYSGGVTYNQKFQG (187)	SGTVRGFAY (34)
2	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
3	GYVMH (119)	VIRTYSGEVSYNQKFQE (181)	SGTVRGFAY (34)
4	EYAMY (23)	LIRTFSGDVSYNQKFQD (124)	SGTVRGFAY (34)
5	EYAMH (22)	LIRTYSGGVTYNQKFRG (151)	SGTVRGFAY (34)
6	EYAMY (23)	LIRTFSGGVSYNQKFKG (135)	SGTVRGFAY (34)
7	GYAMH (20)	LIRTFSGGLSYNQKFRE (132)	SGTVRGFAY (34)
8	GYVMY (116)	VIKTFSGGVSYNQKFQE (152)	SGTVRGFAY (34)
9	GYAMY (19)	LIRTYSGEVSYNQKFRG (144)	SGTVRGFAY (34)
10	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
11	DYAMH (117)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
12	GYAMY (19)	VIRTFSGEVSYNQKFKG (164)	SGTVRGFAY (34)
13	GYAMY (19)	LIRTFSGDVTYNQKFRG (127)	SGTVRGFAY (34)
14	GYVMH (119)	LIRTYSGDVSYNQKFRD (146)	SGTVRGFAY (34)
15	DYAMY (21)	VIRTFSGDVSYNQKFRE (162)	SGTVRGFAY (34)
16	GYAMY (19)	LIRTFSGGVTYNQKFRE (140)	SGTVRGFAY (34)

[0271]

항체	VH CDR1 (서열식별번호:)	VH CDR2 (서열식별번호:)	VH CDR3 (서열식별번호:)
17	EYAMY (23)	VIQTFSGGVTYNQKFRG (157)	SGTVRGFAY (34)
18	GYAMY (19)	LIRTFSGEVTYNQKFRG (130)	SGTVRGFAY (34)
19	GYAMY (19)	LIRTYSGGLSYNQKFQD (145)	SGTVRGFAY (34)
20	DYAMY (21)	VIRTFSGDLSYNQKFRG (114)	SGTVRGFAY (34)
21	GYVMH (119)	VIRTFSGDVSYNQKFRE (162)	SGTVRGFAY (34)
22	GYAMY (19)	VIRTFSGDVTYNQKFRG (25)	SGTVRGFAY (34)
23	GYAMY (19)	LIRTFSGDVTYNQKFRG (127)	SGTVRGFAY (34)
24	DYAMH (117)	LIRTYSGGVTYNQKFRG (151)	SGTVRGFAY (34)
25	EYAMY (23)	LIRTFSGGVSYNQKFRG (138)	SGTVRGFAY (34)
26	EYAMH (22)	LIRTFSGDVSYNQKFKG (123)	SGTVRGFAY (34)
27	DYAMY (21)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
28	DYAMY (21)	VIRTFSGGVTYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
29	DYAMY (21)	VIRTFSGGVTYNQKFKG (172)	SGTVRGFAY (34)
30	DYVMY (35)	VIRTFSGGLSYNQKFRG (165)	SGTVRGFAY (34)
31	EYAMY (23)	LIRTFSGGLTYNQKFKD (133)	SGTVRGFAY (34)
32	DYAMY (21)	VIRTFSGGVTYNQKFKD (171)	SGTVRGFAY (34)
33	GYAMY (19)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
34	DYAMY (21)	VIRTFSGGVTYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
35	GYAMY (19)	VIRTFSGDVTYNQKFRG (25)	SGTVRGFAY (34)
36	DYAMY (21)	VIRTFSGGVSYNQKFRD (168)	SGTVRGFAY (34)
37	EYAMY (23)	LIRTFSGEVTYNQKFKD (129)	SGTVRGFAY (34)
38	GYAMY (19)	VIKTYSGGVTYNQKFRG (26)	SGTVRGFAY (34)
39	GYAMH (20)	LIRTYSGGVSYNQKFRE (27)	SGTVRGFAY (34)
40	EYAMY (23)	VIRTYSGDLSYNQKFRG (174)	SGTVRGFAY (34)
41	DYVMY (35)	VIRTFSGGVSYNQKFRG (170)	SGTVRGFAY (34)
42	DYAMY (21)	VIRTFSGDLTYNQKFQD (28)	SGTVRGFAY (34)
43	EYAMY (23)	LIRTFSGDVSYNQKFKG (123)	SGTVRGFAY (34)
44	EYAMH (22)	LIRTYSGDVSYNQKFQG (142)	SGTVRGFAY (34)
45	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (147)	SGTVRGFAY (34)
46	EYAMY (23)	LIRTFSGDLSYNQKFRG (122)	SGTVRGFAY (34)
47	DYAMY (21)	VIRTYSGGVTYNQKFRD (188)	SGTVRGFAD (189)
48	DYAMY (21)	LIRTYSGGVTYNQKFKE (149)	SGTVRGFAY (34)
49	GYAMY (19)	VIRTYSGDVTYNQKFRE (179)	SGTVRGFAY (34)
50	DYAMY (21)	LIRTFSGGVSYNQKFKE (134)	SGTVRGFAY (34)
51	EYAMY (23)	VIRTFSGGVTYNQKFKG (172)	SGTVRGFAY (34)
52	DYAMY (21)	LIRTYSGGVSYNQKFRE (27)	SGTVRGFAY (34)
53	EYAMH (22)	VIRTYSGGLSYNQKFRG (182)	SGTVRGFAY (34)
54	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (147)	SGTVRGFAY (34)
55	DYAMY (21)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
56	DYAMY (21)	VIRTYSGDVSYNQKFRG (177)	SGTVRGFAY (34)

[0272]

항체	VH CDR1 (서열식별번호:)	VH CDR2 (서열식별번호:)	VH CDR3 (서열식별번호:)
57	GYAMY (19)	LIRTYSGDVTYNQKFKD (143)	SGTVRGFAY (34)
58	DYAMY (21)	VIRTYSGGVVTYNQKFKG (186)	SGTVRGFAY (34)
59	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFRD (31)	SGTVRGFAY (34)
60	DYAMY (21)	VIKTYSGGVSYNQKFRG (153)	SGTVRGFAY (34)
61	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQE (115)	SGTVRGFAY (34)
62	GYVMY (116)	VIRTFSGGVSYNQKFQG (167)	SGTVRGFAY (34)
63	EYAMY (23)	VIRTFSGDVTYNQKFKG (163)	SGTVRGFAY (34)
64	DYAMY (21)	VIRTYSGDVTYNQKFRG (180)	SGTVRGFAY (34)
65	EYAMY (23)	VIKTYSGGVVTYNQKFRG (26)	SGTVRGFAY (34)
66	DYVMY (35)	VIRTYSGEVSYNQKFRG (183)	SGTVRGFAY (34)
67	EYAMY (23)	VIQTFSGDVSYNQKFKG (156)	SGTVRGFAY (34)
68	GYAMY (19)	LIRTYSGGVVTYNQKFRG (151)	SGTVRGFAY (34)
69	EYVMH (118)	VIRTFSGGVSYNQKFRE (169)	SGTVRGFAY (34)
70	GYAMY (19)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (178)	SGTVRGFAY (34)
71	GYAMY (19)	VIRTFSGGVVTYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
72	GYAMY (19)	VIRTYSGDVSYNQKFQE (175)	SGTVRGFAY (34)
73	GYVMH (119)	IIKTYSGGVSYNQKFQG (120)	SGTVRGFAY (34)
74	DYAMY (21)	VIKTYSGGVVTYNQKFKD (154)	SGTVRGFAY (34)
75	GYAMY (19)	VIRTYSGGVVTYNQKFQG (187)	SGTVRGFAY (34)
76	DYAMH (117)	LIRTFSGDVSYNQKFRE (125)	SGTVRGFAY (34)
77	EYAMH (22)	LIQTYSGDVSYNQKFRG (121)	SGTVRGFAY (34)
78	DYAMY (21)	VIKTYSGGVVTYNQKFRD (155)	SGTVRGFAY (34)
79	EYAMH (22)	LIRTYSGGVVTYNQKFRE (150)	SGTVRGFAY (34)
80	EYAMH (22)	LIRTFSGDVSYNQKFRG (126)	SGTVRGFAY (34)
81	DYAMY (21)	LIRTFSGEVSYNQKFQD (128)	SGTVRGFAY (34)
82	GYVMH (119)	VIRTFSGGVSYNQKFRG (170)	SGTVRGFAY (34)
83	GYAMY (19)	VIRTFSGDVSYNQKFRD (161)	SGTVRGFAY (34)
84	GYAMY (19)	LIRTFSGDVTYNQKFRG (127)	SGTVRGFAY (34)
85	EYAMY (23)	VIRTYSGGVVTYNQKFKD (185)	SGTVRGFAY (34)
86	EYAMY (23)	VIRTYSGGVVTYNQKFRD (188)	SGTVRGFAY (34)
87	GYAMY (19)	VIRTFSGDLSYNQKFKG (159)	SGTVRGFAY (34)
88	EYAMH (22)	VIRTYSGDVSYNQKFRG (177)	SGTVRGFAY (34)
89	GYAMY (19)	VIRTFSGDVTYNQKFRG (25)	SGTVRGFAY (34)
90	EYAMY (23)	LIRTYSGDLSYNQKFKE (141)	SGTVRGFAY (34)
91	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQE (115)	SGTVRGFAY (34)
92	EYAMY (23)	LIRTFSGGVVTYNQKFQG (139)	SGTVRGFAY (34)
93	DYAMH (117)	VIQTYSGDVSYNQKFQG (158)	SGTVRGFAY (34)
94	GYAMY (19)	VIRTFSGGVVTYNQKFRD (173)	SGTVRGFAY (34)
95	DYAMY (21)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
96	EYAMY (23)	VIRTYSGGLTYNQKFRD (184)	SGTVRGFAY (34)

항체	VH CDR1 (서열식별번호:)	VH CDR2 (서열식별번호:)	VH CDR3 (서열식별번호:)
97	EYAMH (22)	LIRTFSGGLSYNQKFRD (131)	SGTVRGFAY (34)
98	GYAMH (20)	VIRTFSGGVSYNQKFQE (166)	SGTVRGFAY (34)
99	DYAMH (117)	LIRTFSGDLSYNQKFRG (122)	SGTVRGFAY (34)
100	EYAMH (22)	VIRTFSGGVSYNQKFQG (167)	SGTVRGFAY (34)
101	DYAMH (117)	LIRTFSGGVSYNQKFQD (136)	SGTVRGFAY (34)
102	GYAMY (19)	VIRTYSGGVSYNQKFRD (194)	SGTVRGFAY (34)
103	GYAMY (19)	VIRTYSGDVSYNQKFRG (177)	SGTVRGFAY (34)
104	DYAMY (21)	LIRTFSGGVSYNQKFRD (137)	SGTVRGFAY (34)
105	EYAMY (23)	LIRTFSGGVSYNQKFKG (135)	SGTVRGFAY (34)
106	DYAMY (21)	VIRTFSGDVSYNQKFQE (160)	SGTVRGFAY (34)
107	GYAMY (19)	VIRTYSGDVSYNQKFRD (176)	SGTVRGFAY (34)

² 표 2 중 VH CDR은 카밧에 따라 결정된다.

[0276] 표 3. VL FR 아미노산 서열³

항체	VL FR1 (서열식별번호:)	VL FR2 (서열식별번호:)	VL FR3 (서열식별번호:)	VL FR4 (서열식별번호:)
231-32-15	DIVMTQSPSSLTVT AGEKVIMSC (616)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDLAVYHC	FGGGTKLEIK (641)
Hum231 #1	DIVMTQSPPTLSLS PGERVTLSL (615)	WYQQKPGQAP RLLIY (622)	GIPARFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFAVYHC	FGGGTKLEIK (643)
Hum231 #2	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGGGTKLEIK (643)
pab1964	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGGGTKLEIK (643)
pab1965	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGGGTKLEIK (643)
pab1966	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGGGTKLEIK (643)
pab1967	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGGGTKLEIK (643)
pab1968	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGGGTKLEIK (643)
pab1969	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGGGTKLEIK (643)
pab1970	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGGGTKLEIK (643)
pab1971	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGGGTKLEIK (643)
pab1972	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGGGTKLEIK (643)
pab1973	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSDTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGGGTKLEIK (643)
pab1975	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGGGTKLEIK (643)
pab1976	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGGGTKLEIK (643)
pab1977	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGGGTKLEIK (643)
pab1979	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGGGTKLEIK (643)
pab1980	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGGGTKLEIK (643)
pab1981	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGGGTKLEIK (643)
pab1983	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGGGTKLEIK (643)
pab2159	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGGGTKLEIK (643)

[0277]

항체	VL FR1 (서열식별번호:)	VL FR2 (서열식별번호:)	VL FR3 (서열식별번호:)	VL FR4 (서열식별번호:)
pab2160	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
pab2161	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
1	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
2	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
3	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
4	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
5	DIVMTQSPDSLAA PGERATINC (610)	WYHQPQPGPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
6	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
7	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
8	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
9	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
10	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
11	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
12	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
13	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
14	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
15	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
16	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
17	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
18	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQPQPGPPK MLIY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
19	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)

[0278]

항제	VL FR1 (서열식별번호:)	VL FR2 (서열식별번호:)	VL FR3 (서열식별번호:)	VL FR4 (서열식별번호:)
20	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KMLLY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
21	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
22	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
23	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
24	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
25	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
26	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
27	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
28	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
29	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
30	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
31	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
32	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
33	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
34	DIVMTQSTDSLAVS LGERATINC (617)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
35	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
36	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
37	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
38	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
39	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
40	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)

[0279]

항제	VL FR1 (서열식별번호:)	VL FR2 (서열식별번호:)	VL FR3 (서열식별번호:)	VL FR4 (서열식별번호:)
41	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
42	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
43	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
44	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
45	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
46	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
47	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
48	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
49	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
50	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
51	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
52	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
53	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
54	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
55	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
56	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
57	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
58	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
59	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
60	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
61	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)

[0280]

항제	VL FR1 (서열식별번호:)	VL FR2 (서열식별번호:)	VL FR3 (서열식별번호:)	VL FR4 (서열식별번호:)
62	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
63	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
64	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
65	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (612)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISFVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
66	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
67	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
68	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
69	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
70	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
71	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
72	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
73	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
74	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
75	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
76	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
77	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
78	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
79	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
80	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
81	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (613)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
82	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)

[0281]

항체	VL FR1 (서열식별번호:)	VL FR2 (서열식별번호:)	VL FR3 (서열식별번호:)	VL FR4 (서열식별번호:)
83	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
84	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
85	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
86	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
87	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
88	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
89	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
90	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
91	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
92	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
93	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
94	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
95	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
96	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
97	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
98	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
99	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KMLIY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
100	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK MLIY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
101	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
102	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
103	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)

항체	VL FR1 (서열식별번호:)	VL FR2 (서열식별번호:)	VL FR3 (서열식별번호:)	VL FR4 (서열식별번호:)
104	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSFQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
105	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KLLIY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)
106	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYQQKPGQPP KSLIY (625)	GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYHC	FGQGTKLEIK (643)
107	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINC (611)	WYHQKPGQPPK LLIY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFT LTISSVQAEDVAVYYC	FGQGTKLEIK (643)

³ 표 3에서 기재된 VL 프레임워크 영역은 CDR에 대한 카뎀 넘버링 시스템의 경계를 기반으로 결정된다. 환언하면, VL CDR은 카뎀에 의해 결정되고, 프레임워크 영역은 포맷 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4의 가변 영역에서 CDR을 둘러싸는 아미노산이다.

[0285] 표 4. VH FR 아미노산 서열⁴

항체	VH FR1 (서열식별번호:)	VH FR2 (서열식별번호:)	VH FR3 (서열식별번호:)	VH FR4 (서열식별번호:)
231-32-15	QVQLVQSGTELVKPGV SVKISCKGSGYTFT (645)	WVKQSHAKSLE WIG (652)	KATMTVDKSSSIAYMELA RLSSEDSAIYYCAK (658)	WGQGTLLTVSS (668)
Hum231# 1	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
Hum231# 2	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1964	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1965	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (646)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1966	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1967	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (667)
pab1968	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1969	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1970	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1971	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWIG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1972	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1973	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWIG (656)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1975	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1976	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1977	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)

[0286]

항제	VH FR1 (서열식별번호:)	VH FR2 (서열식별번호:)	VH FR3 (서열식별번호:)	VH FR4 (서열식별번호:)
pab1979	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1980	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1981	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
pab1983	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
pab2159	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
pab2160	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
pab2161	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
1	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
2	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
3	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGM EWIG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
4	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQSLE WMG (657)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
5	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
6	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
7	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWIG (656)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
8	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
9	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
10	QVQLVQSGAEVKKPGA	WVRQAPGQGLE	RVTMTVDKSISTAYMELS	WGQGTLLTVSS

[0287]

항체	VH FR1 (서열식별번호:)	VH FR2 (서열식별번호:)	VH FR3 (서열식별번호:)	VH FR4 (서열식별번호:)
	SVKVSCKASGYTFT (648)	WMG (654)	RLRSDDTAVYYCAK (662)	(668)
11	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGLTVTVSS (668)
12	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGLTVTVSS (668)
13	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGLTVTVSS (668)
14	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGLTVTVSS (668)
15	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGLTVTVSS (668)
16	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGLTVTVSS (668)
17	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGLTVTVSS (668)
18	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGLTVTVSS (668)
19	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGLTVTVSS (668)
20	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGLTVTVSS (668)
21	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGLTVTVSS (668)
22	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGLTVTVSS (668)
23	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGLTVTVSS (668)
24	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKASCKGSGYTFT (647)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGLTVTVSS (668)
25	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGLTVTVSS (668)
26	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK	WGQGLTVTVSS (668)

[0288]

항제	VH FR1 (서열식별번호:)	VH FR2 (서열식별번호:)	VH FR3 (서열식별번호:)	VH FR4 (서열식별번호:)
	(651)		(662)	
27	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
28	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
29	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
30	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
31	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGIPVTVSS (664)
32	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
33	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
34	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
35	QVQLVQSGAEAKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (646)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
36	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
37	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
38	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
39	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (667)
40	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
41	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
42	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTISISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)

[0289]

항제	VH FR1 (서열식별번호:)	VH FR2 (서열식별번호:)	VH FR3 (서열식별번호:)	VH FR4 (서열식별번호:)
43	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
44	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
45	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTFTVSS (665)
46	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
47	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
48	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
49	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
50	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
51	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
52	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
53	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
54	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
55	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
56	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
57	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
58	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
59	QVQLVQSGAEVKKPGA	WVRQAPGQGLE	RVTMTVDKSISTAYMELS	WGQGTLLTVSS

[0290]

항제	VH FR1 (서열식별번호:)	VH FR2 (서열식별번호:)	VH FR3 (서열식별번호:)	VH FR4 (서열식별번호:)
	SVKVSCKASGYTFT (648)	WMG (654)	RLRSDDTAVYYCAK (662)	(668)
60	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
61	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
62	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
63	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
64	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
65	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
66	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
67	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
68	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
69	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
70	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
71	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
72	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
73	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
74	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
75	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK	WGQGTLLTVSS (668)

[0291]

항제	VH FR1 (서열식별번호:)	VH FR2 (서열식별번호:)	VH FR3 (서열식별번호:)	VH FR4 (서열식별번호:)
	(651)		(662)	
76	QVQLVQSGAGVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (644)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
77	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
78	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRGDDTAVYYCAK (661)	WGRGTLLTVSS (669)
79	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
80	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
81	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
82	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
83	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
84	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
85	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
86	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
87	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
88	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
89	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
90	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
91	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)

[0292]

항체	VH FR1 (서열식별번호:)	VH FR2 (서열식별번호:)	VH FR3 (서열식별번호:)	VH FR4 (서열식별번호:)
92	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RATMTVDTSISTAYMELS RLQSDDTAVYYCAK (660)	WGQGLTVTVSS (668)
93	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGLTVTVSS (668)
94	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGLFVTVSS (666)
95	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGLFVTVSS (666)
96	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGLTVTVSS (668)
97	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWIG (655)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGLTVTVSS (668)
98	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGLTVTVSS (668)
99	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGLTVTVSS (668)
100	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RATMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (670)	WGQGLTVTVSS (668)
101	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (662)	WGQGLTVTVSS (668)
102	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGLTVTVSS (668)
103	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGLTVTVSS (668)
104	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGM EWMG (656)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGLTVTVSS (668)
105	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGLTVTVSS (668)
106	QVQLVQSGTEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLE WIG (653)	RATMTVDKSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (659)	WGQGLTVTVSS (668)
107	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLE WMG (654)	RVTMTVDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK (663)	WGQGLTVTVSS (668)

[0293]

[0294] ⁴ 표 4에서 기재된 VH 프레임워크 영역은 CDR에 대한 카뎀 넘버링 시스템의 경계를 기반으로 결정된다. 환언하면, VH CDR은 카뎀에 의해 결정되고, 프레임워크 영역은 포맷 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4의 가변 영역에서 CDR을 둘러싸는 아미노산이다.

[0295] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 하기를 포함하는 경계 가변 영역 (VL)을 포함한다:

[0296] (a) 아미노산 서열 KSSQ₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇KX₈YLX₉ (서열식별번호: 4) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR1, 식 중:

[0297] X₁은 L, A, V, I, P, F 또는 M이고

[0298] X₂은 L, A, V, I, P, F, M 또는 S이고

[0299] X₃은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0300] X₄은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고

[0301] X₅은 G, N, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

- [0302] X_6 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0303] X_7 은 Q, G, N, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0304] X_8 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0305] X_9 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 A이고; 그리고/또는
- [0306] (b) 아미노산 서열 $X_1\text{ASTRX}_2X_3$ (서열식별번호: 5) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR2, 식 중:
- [0307] X_1 은 W, G, N, Q, S, T, C, Y, F, H 또는 A
- [0308] X_2 은 E, D 또는 A
- [0309] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고; 그리고/또는
- [0310] (c) 아미노산 서열 $QX_1X_2YX_3X_4\text{PYT}$ (서열식별번호: 6) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3, 식 중:
- [0311] X_1 은 N, G, Q, S, T, C, W 또는 Y이고
- [0312] X_2 은 D, E 또는 Y이고
- [0313] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0314] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, L, 또는 A이다.
- [0315] 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 상기 VL CDR 중 1, 2, 또는 모두 3개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 5의 항체 중 하나의 VL CDR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 5의 항체 중 하나의 VL CDR2을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 5의 항체 중 하나의 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 5의 항체 중 하나의 VL CDR 중 1, 2 또는 모두 3개를 포함한다 (예를 들면, 표 5의 하나의 행에 있는 VL CDR, 예를 들면, 모든 VL CDR은 항체 231-32-15로부터 유래한다). 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 본 명세서에서 기재된 VL 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 7에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (FR)을 포함한다 (예를 들면, 표 7의 하나의 행에 있는 프레임워크 영역 중 1, 2, 3, 또는 4개)를 포함한다.
- [0316] 또 다른 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편은, 하기를 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함한다:
- [0317] (a) 아미노산 서열 $X_1YX_2MX_3$ (서열식별번호: 1) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR1, 여기서
- [0318] X_1 은 D, E, G 또는 A이고
- [0319] X_2 은 A, V, L, I, P, F, M 또는 Y이고
- [0320] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F 또는 H이고; 그리고/또는
- [0321] (b) 아미노산 서열 $X_1IX_2X_3X_4\text{SGX}_5X_6X_7YX_8\text{QKFX}_9X_{10}$ (서열식별번호: 2) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2, 여기서
- [0322] X_1 은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고
- [0323] X_2 은 R, K, H, Q 또는 A이고

- [0324] X_3 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 P이고
- [0325] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, 또는 A이고
- [0326] X_5 은 D, E, G 또는 A이고
- [0327] X_6 은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고
- [0328] X_7 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I, P 또는 A이고
- [0329] X_8 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0330] X_9 은 K, R, H, Q 또는 A이고
- [0331] X_{10} 은 D, E, G 또는 A이고; 그리고/또는
- [0332] (c) 아미노산 서열 SGTVRGX₁X₂X₃ (서열식별번호: 3) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3, 여기서
- [0333] X_1 은 F, A, V, L, I, P, M, Y, W, H 또는 S이고
- [0334] X_2 은 A, 또는 D이고
- [0335] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H 또는 V이다.
- [0336] 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 상기 VH CDR 중 1, 2, 또는 모두 3개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 6에 있는 항체 중 하나의 VH CDR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 6에 있는 항체 중 하나의 VH CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 6에 있는 항체 중 하나의 VH CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 6에 있는 항체 중 하나의 VH CDR 중 1, 2 또는 모두 3개를 포함한다 (예를 들면, 표 6의 하나의 행에 있는 VH CDR, 예를 들면, 모든 VH CDR은 항체 231-32-15로부터 유래함). 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 본 명세서에서 기재된 VH 프레임워크를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 8에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역을 포함한다 (예를 들면, 표 8의 하나의 행에 있는 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개).

[0337] 표 5. VL CDR 아미노산 서열¹

항체	VL CDR1 (서열식별번호)	VL CDR2 (서열식별번호)	VL CDR3 (서열식별번호)
231-32-15	KSSQSLNLSGNQKNYLT (16)	WASTRES (17)	QNDYSYPYT (18)
Hum231#1	KSSQSLNLSGNQKNYLT (16)	WASTRES (17)	QNDYSYPYT (18)
Hum231#2	KSSQSLNLSGNQKNYLT (16)	WASTRES (17)	QNDYSYPYT (18)
pab1964	KSSQSLNLSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
pab1965	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1966	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1967	KSSQSLNLSNQNKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
pab1968	KSSQSLNLSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1969	KSSQSLNLSNQNKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
pab1970	KSSQSLNLSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
pab1971	KSSQSLNLSNQNKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1972	KSSQSLNLSNQNKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1973	KSSQSLNLSNQNKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1975	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1976	KSSQSLNLSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1977	KSSQSLNLSNQNKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1979	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1980	KSSQSLNLSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1981	KSSQSLNLSNQNKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab1983	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab2159	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
pab2160	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
pab2161	KSSQSLNLSNQNKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
1	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
2	KSSQSLNLSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
4	KSSQSLNLSNQNKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
5	KSSQSLNLSNQNKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
6	KSSQSLNLSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
9	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
10	KSSQSLNLSNQNKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
11	KSSQSLNLSNQNKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
15	KSSQSLNLSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
16	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
18	KSSQSLNLSNQNKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
20	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
21	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
25	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
29	KSSQSLNLSNQNKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
31	KSSQSLNLSNQNKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
33	KSSQSLNLSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
34	KSSQSLNLSNQNKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
35	KSSQSLNLSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
36	KSSQSLNLSNQNKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)

[0338]

항체	VL CDR1 (서열식별번호)	VL CDR2 (서열식별번호)	VL CDR3 (서열식별번호)
37	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSYPYT (106)
38	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
39	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
42	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
43	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
45	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
46	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
47	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
49	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
50	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
52	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
54	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
55	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
58	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
59	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
61	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
68	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
70	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
71	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
75	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
76	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
78	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
79	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
80	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
85	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
86	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
91	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
92	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
94	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
95	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
96	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
97	KSSQSLLNSGNQKNYLT (102)	WASTRES (105)	QNEYSFPYT (108)
101	KSSQSLLNSSNQKNYLT (103)	WASTRES (105)	QNDYSFPYT (109)
102	KSSQSLLNSSNQKNYLS (104)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
105	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)
107	KSSQSLLNSGNQKNYLS (101)	WASTRES (105)	QNDYSYPYT (107)

[0339]

[0340]

¹ 표 5 중 VL CDR은 카밧에 따라 결정된다.

[0341] 표 6. VH CDR 아미노산 서열²

항체	VH CDR1 (서열식별번호)	VH CDR2 (서열식별번호)	VH CDR3 (서열식별번호)
231-32-15	DYAMY (13)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (14)	SGTVRGFAY (15)
Hum231#1	DYAMY (13)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (14)	SGTVRGFAY (15)
Hum231#2	DYAMY (13)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (14)	SGTVRGFAY (15)
pab1964	GYAMY (19)	LIRTYSGGVSYNQKFQ (24)	SGTVRGFAY (34)
pab1965	GYAMY (19)	VIRTFSGDVTYNQKFRG (25)	SGTVRGFAY (34)
pab1966	GYAMY (19)	VIKTYSGGVSYNQKFRG (26)	SGTVRGFAY (34)
pab1967	GYAMH (20)	LIRTYSGGVSYNQKFRE (27)	SGTVRGFAY (34)
pab1968	DYAMY (21)	VIRTFSGDLTYNQKFQD (28)	SGTVRGFAY (34)
pab1969	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQ (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1970	DYAMY (21)	LIRTYSGGVSYNQKFQ (24)	SGTVRGFAY (34)
pab1971	DYAMY (21)	VIRTYSGDVSYNQKFRG (177)	SGTVRGFAY (34)
pab1972	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFRD (31)	SGTVRGFAY (34)
pab1973	GYAMY (19)	VIRTFSGGVSYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
pab1975	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQ (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1976	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQ (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1977	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQ (29)	SGTVRGFAY (34)
pab1979	EYAMH (22)	VIRTYSGGVSYNQKFQ (33)	SGTVRGFAY (34)
pab1980	EYAMH (22)	VIRTYSGGVSYNQKFQ (33)	SGTVRGFAY (34)
pab1981	EYAMH (22)	VIRTYSGGVSYNQKFQ (33)	SGTVRGFAY (34)
pab1983	GYAMY (19)	LIRTYSGGVSYNQKFQ (24)	SGTVRGFAY (34)
pab2159	GYAMY (19)	LIRTYSGEVSYNQKFRG (144)	SGTVRGFAY (34)
pab2160	GYVMH (119)	VIRTFSGDVSYNQKFRE (162)	SGTVRGFAY (34)
pab2161	EYAMH (22)	LIQTYSGDVSYNQKFRG (121)	SGTVRGFAY (34)
1	EYAMY (23)	VIRTYSGGVSYNQKFQ (187)	SGTVRGFAY (34)
2	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
4	EYAMY (23)	LIRTFSGDVSYNQKFQD (124)	SGTVRGFAY (34)
5	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (151)	SGTVRGFAY (34)
6	EYAMY (23)	LIRTFSGGVSYNQKFKG (135)	SGTVRGFAY (34)
9	GYAMY (19)	LIRTYSGEVSYNQKFRG (144)	SGTVRGFAY (34)
10	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
11	DYAMH (117)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
15	DYAMY (21)	VIRTFSGDVSYNQKFRE (162)	SGTVRGFAY (34)
16	GYAMY (19)	LIRTFSGGVSYNQKFRE (140)	SGTVRGFAY (34)
18	GYAMY (19)	LIRTFSGEVSYNQKFRG (130)	SGTVRGFAY (34)
20	DYAMY (21)	VIRTFSGDLSYNQKFRG (114)	SGTVRGFAY (34)
21	GYVMH (119)	VIRTFSGDVSYNQKFRE (162)	SGTVRGFAY (34)
25	EYAMY (23)	LIRTFSGGVSYNQKFRG (138)	SGTVRGFAY (34)
29	DYAMY (21)	VIRTFSGGVSYNQKFKG (172)	SGTVRGFAY (34)
31	EYAMY (23)	LIRTFSGGLTYNQKFKD (133)	SGTVRGFAY (34)
33	GYAMY (19)	LIRTYSGGVSYNQKFQ (24)	SGTVRGFAY (34)
34	DYAMY (21)	VIRTFSGGVSYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
35	GYAMY (19)	VIRTFSGDVTYNQKFRG (25)	SGTVRGFAY (34)
36	DYAMY (21)	VIRTFSGGVSYNQKFRD (168)	SGTVRGFAY (34)
37	EYAMY (23)	LIRTFSGEVSYNQKFKD (129)	SGTVRGFAY (34)
38	GYAMY (19)	VIKTYSGGVSYNQKFRG (26)	SGTVRGFAY (34)
39	GYAMH (20)	LIRTYSGGVSYNQKFRE (27)	SGTVRGFAY (34)
42	DYAMY (21)	VIRTFSGDLTYNQKFQD (28)	SGTVRGFAY (34)
43	EYAMY (23)	LIRTFSGDVSYNQKFKG (123)	SGTVRGFAY (34)

[0342]

항체	VH CDR1 (서열식별번호)	VH CDR2 (서열식별번호)	VH CDR3 (서열식별번호)
45	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (147)	SGTVRGFAY (34)
46	EYAMY (23)	LIRTFSGDLSYNQKFRG (122)	SGTVRGFAY (34)
47	DYAMY (21)	VIRTYSGGVTYNQKFRD (188)	SGTVRGFAD (189)
49	GYAMY (19)	VIRTYSGDVTYNQKFRE (179)	SGTVRGFAY (34)
50	DYAMY (21)	LIRTFSGGVSYNQKFKE (134)	SGTVRGFAY (34)
52	DYAMY (21)	LIRTYSGGVSYNQKFRE (27)	SGTVRGFAY (34)
54	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQG (147)	SGTVRGFAY (34)
55	DYAMY (21)	LIRTYSGGVTYNQKFQG (24)	SGTVRGFAY (34)
58	DYAMY (21)	VIRTYSGGVTYNQKFKG (186)	SGTVRGFAY (34)
59	EYAMY (23)	LIRTYSGGVSYNQKFRD (31)	SGTVRGFAY (34)
61	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQE (115)	SGTVRGFAY (34)
68	GYAMY (19)	LIRTYSGGVTYNQKFRG (151)	SGTVRGFAY (34)
70	GYAMY (19)	VIRTYSGDVTYNQKFKD (178)	SGTVRGFAY (34)
71	GYAMY (19)	VIRTFSGGVTYNQKFRG (32)	SGTVRGFAY (34)
75	GYAMY (19)	VIRTYSGGVTYNQKFQG (187)	SGTVRGFAY (34)
76	DYAMH (117)	LIRTFSGDVSYNQKFRE (125)	SGTVRGFAY (34)
78	DYAMY (21)	VIKTYSGGVTYNQKFRD (155)	SGTVRGFAY (34)
79	EYAMH (22)	LIRTYSGGVTYNQKFRE (150)	SGTVRGFAY (34)
80	EYAMH (22)	LIRTFSGDVSYNQKFRG (126)	SGTVRGFAY (34)
85	EYAMY (23)	VIRTYSGGVTYNQKFKD (185)	SGTVRGFAY (34)
86	EYAMY (23)	VIRTYSGGVTYNQKFRD (188)	SGTVRGFAY (34)
91	EYAMH (22)	LIRTYSGGVSYNQKFQE (115)	SGTVRGFAY (34)
92	EYAMY (23)	LIRTFSGGVTYNQKFQG (139)	SGTVRGFAY (34)
94	GYAMY (19)	VIRTFSGGVTYNQKFRD (173)	SGTVRGFAY (34)
95	DYAMY (21)	LIRTYSGGVSYNQKFRG (148)	SGTVRGFAY (34)
96	EYAMY (23)	VIRTYSGGLTYNQKFRD (184)	SGTVRGFAY (34)
97	EYAMH (22)	LIRTFSGGLSYNQKFRD (131)	SGTVRGFAY (34)
101	DYAMH (117)	LIRTFSGGVSYNQKFQD (136)	SGTVRGFAY (34)
102	GYAMY (19)	VIRTYSGGVSYNQKFRD (194)	SGTVRGFAY (34)
105	EYAMY (23)	LIRTFSGGVSYNQKFKG (135)	SGTVRGFAY (34)
107	GYAMY (19)	VIRTYSGDVSYNQKFRD (176)	SGTVRGFAY (34)

[0343]

[0344]

² 표 6 중 VH CDR은 카밧에 따라 결정되었다.

[0345] 표 7. VL FR 아미노산 서열³

항체	VL FR1 (서열식별번호)	VL FR2 (서열식별번호)	VL FR3 (서열식별번호)	VL FR4 (서열식별번호)
231-32-15	DIVMTQSPSSLTVTAGEK VIMSC (616)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDLAVYHC (637)	FGGGTKLEIK (641)
Hum231 #1	DIVMTQSPPTLSLSPGER VTLSC (615)	WYQQKPGQAPRL IY (622)	GIPARFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFAVYHC (626)	FGGGTKLEIK (643)
Hum231 #2	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (630)	FGGGTKLEIK (643)
pab1964	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQQKPGQPFPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGGGTKLEIK (643)
pab1965	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQQKPGQPFPKLL IY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (639)	FGGGTKLEIK (643)
pab1966	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (631)	FGGGTKLEIK (643)
pab1967	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (638)	FGGGTKLEIK (643)
pab1968	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (631)	FGGGTKLEIK (643)
pab1969	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (638)	FGGGTKLEIK (643)
pab1970	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGGGTKLEIK (643)
pab1971	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (642)	FGGGTKLEIK (643)
pab1972	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQQKPGQPFPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGGGTKLEIK (643)
pab1973	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (627)	FGGGTKLEIK (643)
pab1975	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (631)	FGGGTKLEIK (643)
pab1976	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (631)	FGGGTKLEIK (643)
pab1977	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (642)	FGGGTKLEIK (643)
pab1979	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (631)	FGGGTKLEIK (643)
pab1980	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (631)	FGGGTKLEIK (643)
pab1981	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (642)	FGGGTKLEIK (643)
pab1983	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (631)	FGGGTKLEIK (643)
pab2159	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPFPKML IY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (630)	FGGGTKLEIK (643)

[0346]

항체	VL FR1 (서열식별번호)	VL FR2 (서열식별번호)	VL FR3 (서열식별번호)	VL FR4 (서열식별번호)
pab2160	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
pab2161	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
1	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKML IY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
2	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
4	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
5	DIVMTQSPDSLAAPEGER TINC (610)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
6	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKML IY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
9	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKML IY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
10	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
11	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
15	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
16	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
18	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKML IY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
20	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKML LY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (620)	FGQGTKLEIK (643)
21	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
25	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKML IY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
29	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
31	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
33	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
34	DIVMTQSTDSLAVSLGER ATINC (617)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
35	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
36	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKML IY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQEDVAVYHC (634)	FGQGTKLEIK (643)

[0347]

항제	VL FR1 (서열식별번호)	VL FR2 (서열식별번호)	VL FR3 (서열식별번호)	VL FR4 (서열식별번호)
37	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
38	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (631)	FGQGTKLEIK (643)
39	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
42	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (631)	FGQGTKLEIK (643)
43	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKML IY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
45	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (639)	FGQGTKLEIK (643)
46	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (636)	FGQGTKLEIK (643)
47	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
49	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
50	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKML IY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (631)	FGQGTKLEIK (643)
52	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
54	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
55	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
58	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
59	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
61	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (633)	FGQGTKLEIK (643)
68	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKML IY (624)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (642)	FGQGTKLEIK (643)
70	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
71	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
75	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS LQAEDVAVYHC (642)	FGQGTKLEIK (643)
76	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKML IY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
78	DIVMTQSPDSLAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKML IY (619)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTIS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)

[0348]

항제	VL FR1 (서열식별번호)	VL FR2 (서열식별번호)	VL FR3 (서열식별번호)	VL FR4 (서열식별번호)
79	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKML IY (619)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTSS LQAEDVAVYYC (631)	FGQGTKLEIK (643)
80	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTSS LQAEDVAVYYC (642)	FGQGTKLEIK (643)
85	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTSS VQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
86	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTSS VQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
91	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTSS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
92	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKML IY (619)	GVPDRFSGSGSGTNFTLTSS VQAEDVAVYHC (635)	FGQGTKLEIK (643)
94	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTSS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
95	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKML IY (624)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTSS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
96	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTSS LQAEDVAVYHC (630)	FGQGTKLEIK (643)
97	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTSS VQAEDVAVYHC (638)	FGQGTKLEIK (643)
101	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTSS VQAEDVAVYHC (632)	FGQGTKLEIK (643)
102	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTSS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)
105	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYQQKPGQPPKLL IY (623)	GVPDRFSGSGSGTDFTLTSS VQAEDVAVYYC (633)	FGQGTKLEIK (643)
107	DIVMTQSPDLSAVSLGER ATINC (611)	WYHQKPGQPPKLL IY (618)	GVPDRFTGSGSGTDFTLTSS VQAEDVAVYYC (639)	FGQGTKLEIK (643)

[0349]

[0350]

³ 표 7에서 기재된 VL 프레임워크 영역은 CDR에 대한 카뎀 넘버링 시스템의 경계를 기반으로 결정된다. 환언하면, VL CDR은 카뎀에 의해 결정되고, 프레임워크 영역은 포맷 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4의 가변 영역에서 CDR을 둘러싸는 아미노산이다.

[0351] 표 8. VH FR 아미노산 서열⁴

항체	VH FR1 (서열식별번호)	VH FR2 (서열식별번호)	VH FR3 (서열식별번호)	VH FR4 (서열식별번호)
231-32-15	QVQLVQSGTEIVRPGVSVKI SCKGSGYTFT (645)	WVQSHAKSLEWI G (652)	KATMTVDKSSSIAYMELARLS SEDSAIYYCAK (658)	WGQGTLLVTVSS (668)
Hum231#1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLVTVSS (668)
Hum231#2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1964	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMWMI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1965	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (646)	WVRQAPGQGMWMI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1966	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1967	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (667)
pab1968	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1969	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1970	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1971	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMWMI G (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1972	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1973	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMWMI G (656)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1975	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1976	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1977	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1979	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1980	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1981	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab1983	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMWMI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab2159	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab2160	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMWMI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
pab2161	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
1	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMWMI G (655)	RATMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLVTVSS (668)
4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (657)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (668)
5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLVTVSS (668)
10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (668)

[0352]

항제	VH FR1 (서열식별번호)	VH FR2 (서열식별번호)	VH FR3 (서열식별번호)	VH FR4 (서열식별번호)
11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLVTVSS (668)
16	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (668)
18	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGMEMI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
20	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
21	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMEMI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
25	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
31	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (664)
33	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMEMI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
34	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMEMI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (646)	WVRQAPGQGMEMI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGMEMI G (655)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (668)
37	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMEMI G (655)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
38	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (668)
39	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLITVSS (667)
42	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
43	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGMEMI G (655)	RATMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLVTVSS (668)
45	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTFTVTVSS (665)
46	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMEMI G (656)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (668)
49	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
50	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (668)
52	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (668)
54	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
55	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLVTVSS (668)
59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (668)
61	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSIISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLVTVSS (668)
68	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLVTVSS (668)
70	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGMEMI G (655)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)
71	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGMEMI G (656)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLVTVSS (668)

[0353]

항체	VH FR1 (서열식별번호)	VH FR2 (서열식별번호)	VH FR3 (서열식별번호)	VH FR4 (서열식별번호)
75	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
76	QVQLVQSGAGVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (644)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (659)	WGQGTLLTVSS (668)
78	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR GDDTAVYYCAK (661)	WGRGTLTVSS (669)
79	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMWMM G (656)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
80	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGMWMM G (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
85	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
86	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGMWMM G (656)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
91	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMWMM G (656)	RATMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (670)	WGQGTLLTVSS (668)
92	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RATMTVDTSISTAYMELSRLQ SDDTAVYYCAK (660)	WGQGTLLTVSS (668)
94	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTFTVSS (666)
95	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTFTVSS (666)
96	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGMWMM G (656)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
97	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (651)	WVRQAPGQGMWMI G (655)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
101	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (648)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDKSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (662)	WGQGTLLTVSS (668)
102	QVQLVQSGTEVKKPGASVKV SCKASGYTFT (650)	WVRQAPGQGLEWI G (653)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
105	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)
107	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKGSGYTFT (649)	WVRQAPGQGLEWM G (654)	RVTMTVDTSISTAYMELSRLR SDDTAVYYCAK (663)	WGQGTLLTVSS (668)

[0354]

[0355] ⁴ 표 8에서 기재된 VH 프레임워크 영역은 CDR에 대한 카뎀 넘버링 시스템의 경계를 기반으로 결정된다. 환언하면, VH CDR은 카뎀에 의해 결정되고, 프레임워크 영역은 포맷 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4의 가변 영역에서 CDR을 둘러싸는 아미노산이다.

[0356] 또 다른 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:

[0357] (a) 아미노산 서열 KSSQSX₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇KX₈YLX₉ (서열식별번호: 4) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR1, 식 중:

[0358] X₁은 L, A, V, I, P, F 또는 M이고

[0359] X₂은 L, A, V, I, P, F, M 또는 S이고

[0360] X₃은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0361] X₄은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고

[0362] X₅은 G, N, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0363] X₆은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0364] X₇은 Q, G, N, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0365] X₈은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0366] X₉은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 A이고; 그리고/또는

[0367] (b) 아미노산 서열 X₁ASTRX₂X₃ (서열식별번호: 5) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR2, 식 중:

[0368] X₁은 W, G, N, Q, S, T, C, Y, F, H 또는 A이고

- [0369] X_2 은 E, D 또는 A이고
- [0370] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고; 그리고/또는
- [0371] (c) 아미노산 서열 $QX_1X_2YX_3X_4PYT$ (서열식별번호: 6) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3, 식 중:
- [0372] X_1 은 N, G, Q, S, T, C, W 또는 Y이고
- [0373] X_2 은 D, E 또는 Y이고
- [0374] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0375] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, L, 또는 A이고; 그리고/또는
- [0376] (d) 아미노산 서열 $X_1YX_2MX_3$ (서열식별번호: 1) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR1, 여기서
- [0377] X_1 은 D, E, G 또는 A이고
- [0378] X_2 은 A, V, L, I, P, F, M 또는 Y이고
- [0379] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F 또는 H이고; 그리고/또는
- [0380] (e) 아미노산 서열 $X_1IX_2X_3X_4SGX_5X_6X_7YX_8QKFX_9X_{10}$ (서열식별번호: 2) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2, 여기서
- [0381] X_1 은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고
- [0382] X_2 은 R, K, H, Q 또는 A이고
- [0383] X_3 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 P이고
- [0384] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, 또는 A이고
- [0385] X_5 은 D, E, G 또는 A이고
- [0386] X_6 은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고
- [0387] X_7 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I, P 또는 A이고
- [0388] X_8 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0389] X_9 은 K, R, H, Q 또는 A이고
- [0390] X_{10} 은 D, E, G 또는 A이고; 그리고/또는
- [0391] (f) 아미노산 서열 $SGTVRGX_1X_2X_3$ (서열식별번호: 3) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3, 여기서
- [0392] X_1 은 F, A, V, L, I, P, M, Y, W, H 또는 S이고
- [0393] X_2 은 A, 또는 D이고
- [0394] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H 또는 V이다.
- [0395] 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 상기 CDR 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 모두 6개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR2를 포함한다. 특정 구현예에

서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR1를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR 중 1, 2 또는 모두 3개 (예를 들면, 표 2의 하나의 행에 있는 VH CDR, 예를 들면, 모든 VH CDR은 항체 231-32-15로부터 유래함)을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR 중 1, 2 또는 모두 3개를 포함한다 (예를 들면, 표 1의 하나의 행에 있는 VL CDR, 예를 들면, 모든 VLCDR은 항체 231-32-15로부터 유래한다).

[0396] 또 다른 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편은 경쇄 가변 영역 (VL) 및 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고, 여기서

[0397] (i) 상기 VL은 하기를 포함한다:

[0398] (a) 아미노산 서열 $KSSQSX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7KX_8YLYX_9$ (서열식별번호: 4) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR1, 식 중:

[0399] X_1 은 L, A, V, I, P, F 또는 M이고

[0400] X_2 은 L, A, V, I, P, F, M 또는 S이고

[0401] X_3 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0402] X_4 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고

[0403] X_5 은 G, N, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0404] X_6 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0405] X_7 은 Q, G, N, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0406] X_8 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0407] X_9 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 A이고; 그리고/또는

[0408] (b) 아미노산 서열 $X_1ASTRX_2X_3$ (서열식별번호: 5) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR2, 식 중:

[0409] X_1 은 W, G, N, Q, S, T, C, Y, F, H 또는 A이고

[0410] X_2 은 E, D 또는 A이고

[0411] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고; 그리고/또는

[0412] (c) 아미노산 서열 $QX_1X_2YX_3X_4PYT$ (서열식별번호: 6) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3, 식 중:

[0413] X_1 은 N, G, Q, S, T, C, W 또는 Y이고

[0414] X_2 은 D, E 또는 Y이고

[0415] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고

[0416] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, L, 또는 A이고; 그리고

[0417] (ii) 상기 VH는 하기를 포함한다:

[0418] (a) 아미노산 서열 $X_1YX_2MX_3$ (서열식별번호: 1) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR1,

여기서

- [0419] X_1 은 D, E, G 또는 A이고
- [0420] X_2 은 A, V, L, I, P, F, M 또는 Y이고
- [0421] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F 또는 H이고; 그리고/또는
- [0422] (b) 아미노산 서열 $X_1IX_2X_3X_4SGX_5X_6X_7YX_8QKFX_9X_{10}$ (서열식별번호: 2) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2, 여기서
- [0423] X_1 은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고
- [0424] X_2 은 R, K, H, Q 또는 A이고
- [0425] X_3 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 P이고
- [0426] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, 또는 A이고
- [0427] X_5 은 D, E, G 또는 A이고
- [0428] X_6 은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고
- [0429] X_7 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I, P 또는 A이고
- [0430] X_8 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0431] X_9 은 K, R, H, Q 또는 A이고
- [0432] X_{10} 은 D, E, G 또는 A이고; 그리고/또는
- [0433] (c) 아미노산 서열 $SGTVRGX_1X_2X_3$ (서열식별번호: 3) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3, 여기서
- [0434] X_1 은 F, A, V, L, I, P, M, Y, W, H 또는 S이고
- [0435] X_2 은 A, 또는 D이고
- [0436] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H 또는 V이다.
- [0437] 특정한 구현예에서, 상기 VL은 상기 VL CDR 중 2 또는 모두 3개를 포함하고/거나 상기 VH는 상기 VH CDR 중 2 또는 모두 3개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR1를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR (예를 들면, 표 2의 하나의 행에 있는 VH CDR) 중 1, 2 또는 모두 3개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR (예를 들면, 표 1의 하나의 행에서 VL CDR) 중 1, 2 또는 모두 3개를 포함한다.
- [0438] 또 다른 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 하기를 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다:
- [0439] (a) 아미노산 서열 $KSSQSLNXX_1NQKNYLYX_2$ (서열식별번호: 10) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR1, 여기서

- [0440] X_1 은 G 또는 S이고
- [0441] X_2 은 T 또는 S이고; 그리고/또는
- [0442] (b) 아미노산 서열 WASTRES (서열식별번호: 11) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR2; 및/또는
- [0443] (c) 아미노산 서열 QNX₁YSX₂PYT (서열식별번호: 12) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3, 여기서
- [0444] X_1 은 D 또는 E이고
- [0445] X_2 은 Y, F 또는 S이다.
- [0446] 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 상기 VL CDR 중 1, 2, 또는 모두 3개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR (예를 들면, 표 1의 하나의 행에 있는 VL CDR) 중 1, 2 또는 모두 3개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 본 명세서에서 기재된 VL 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (FR) (예를 들면, 표 3의 하나의 행에 있는 프레임워크 영역의 1, 2, 3, 또는 4개)를 포함한다.
- [0447] 또 다른 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 하기를 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함한다:
- [0448] (a) 아미노산 서열 $X_1YX_2MX_3$ (서열식별번호: 7) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR1, 여기서
- [0449] X_1 은 D, E 또는 G이고
- [0450] X_2 은 A 또는 V이고
- [0451] X_3 은 Y 또는 H이고; 그리고/또는
- [0452] (b) 아미노산 서열 $X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$ (서열식별번호: 8) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2, 여기서
- [0453] X_1 은 V 또는 L이고
- [0454] X_2 은 R, K 또는 Q이고
- [0455] X_3 은 Y 또는 F이고
- [0456] X_4 은 D, E 또는 G이고
- [0457] X_5 은 V 또는 L이고
- [0458] X_6 은 T 또는 S이고
- [0459] X_7 은 K, R 또는 Q이고
- [0460] X_8 은 D, E 또는 G이고; 그리고/또는
- [0461] (c) 아미노산 서열 SGTVRGFAY (서열식별번호: 9) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3.

- [0462] 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 상기 VH CDR 중 1, 2, 또는 모두 3개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR1를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR (예를 들면, 표 2의 하나의 행에 있는 VH CDR) 중 1, 2 또는 모두 3개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 본 명세서에서 기재된 VH 프레임워크를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, 표 4의 하나의 행에 있는 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개)를 포함한다.
- [0463] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0464] (a) 아미노산 서열 KSSQSLNSX1NQKNYLX2 (서열식별번호: 10) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR1, 여기서
- [0465] X1은 G 또는 S이고
- [0466] X2은 T 또는 S이고; 그리고/또는
- [0467] (b) 아미노산 서열 WASTRES (서열식별번호: 11) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR2; 및/또는
- [0468] (c) 아미노산 서열 QNX1YSX2PYT (서열식별번호: 12) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3, 여기서
- [0469] X1은 D 또는 E이고
- [0470] X2은 Y, F 또는 S이다.
- [0471] (d) 아미노산 서열 X1YX2MX3 (서열식별번호: 7) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR1, 여기서
- [0472] X1은 D, E 또는 G이고
- [0473] X2은 A 또는 V이고
- [0474] X3은 Y 또는 H이고; 그리고/또는
- [0475] (e) 아미노산 서열 X1IX2TX3SGX4X5X6YNQKFX7X8 (서열식별번호: 8) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2, 여기서
- [0476] X1은 V 또는 L이고
- [0477] X2은 R, K 또는 Q이고
- [0478] X3은 Y 또는 F이고
- [0479] X4은 D, E 또는 G이고
- [0480] X5은 V 또는 L이고
- [0481] X6은 T 또는 S이고
- [0482] X7은 K, R 또는 Q이고

- [0483] X_8 은 D, E 또는 G이고; 그리고/또는
- [0484] (f) 아미노산 서열 SGTVRGFAY (서열식별번호: 9) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3.
- [0485] 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 상기 CDR 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 모두 6개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR1를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR (예를 들면, 표 2의 하나의 행에 있는 VH CDR) 중 1, 2 또는 모두 3개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR (예를 들면, 표 1의 하나의 행에서 VL CDR) 중 1, 2 또는 모두 3개를 포함한다.
- [0486] 특정 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 경쇄 가변 영역 (VL) 및 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고, 여기서
- [0487] (i) 상기 VL은 하기를 포함한다:
- [0488] (a) 아미노산 서열 KSSQSLNSX₁NQKNYLX₂ (서열식별번호: 10) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR1, 여기서
- [0489] X_1 은 G 또는 S이고
- [0490] X_2 은 T 또는 S이고; 그리고/또는
- [0491] (b) 아미노산 서열 WASTRES (서열식별번호: 11) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR2; 및/또는
- [0492] (c) 아미노산 서열 QNX₁YSX₂PYT (서열식별번호: 12) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3, 여기서
- [0493] X_1 은 D 또는 E이고
- [0494] X_2 은 Y, F 또는 S이고; 그리고
- [0495] (ii) 상기 VH는 하기를 포함한다:
- [0496] (a) 아미노산 서열 X₁YX₂MX₃ (서열식별번호: 7) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR1, 여기서
- [0497] X_1 은 D, E 또는 G이고
- [0498] X_2 은 A 또는 V이고
- [0499] X_3 은 Y 또는 H이고; 그리고/또는
- [0500] (b) 아미노산 서열 X₁IX₂TX₃SGX₄X₅X₆YNQKFX₇X₈ (서열식별번호: 8) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2, 여기서
- [0501] X_1 은 V 또는 L이고
- [0502] X_2 은 R, K 또는 Q이고
- [0503] X_3 은 Y 또는 F이고

- [0504] X_4 은 D, E 또는 G이고
- [0505] X_5 은 V 또는 L이고
- [0506] X_6 은 T 또는 S이고
- [0507] X_7 은 K, R 또는 Q이고
- [0508] X_8 은 D, E 또는 G이고; 그리고/또는
- [0509] (c) 아미노산 서열 SGTVRGFAY (서열식별번호: 9) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3.
- [0510] 특정한 구현예에서, 상기 VL은 상기 VL CDR 중 2 또는 모두 3개를 포함하고/거나 상기 VH는 상기 VH CDR 중 2 또는 모두 3개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR1를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR2를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 2의 항체 중 하나의 VH CDR (예를 들면, 표 2의 하나의 행에 있는 VH CDR) 중 1, 2 또는 모두 3개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1의 항체 중 하나의 VL CDR (예를 들면, 표 1의 하나의 행에서 VL CDR) 중 1, 2 또는 모두 3개를 포함한다.
- [0511] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 경쇄 가변 영역 (VL) 및 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고, 여기서
- [0512] (i) 상기 VL은 하기를 포함한다:
- [0513] (a) 아미노산 서열 KSSQSLNSX₁NQKNYLX₂ (서열식별번호: 10) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR1, 여기서
- [0514] X_1 은 G 또는 S이고
- [0515] X_2 은 T 또는 S이고; 그리고/또는
- [0516] (b) 아미노산 서열 WASTRES (서열식별번호: 11) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR2; 및/또는
- [0517] (c) 아미노산 서열 QNX₁YSX₂PYT (서열식별번호: 12) 을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL CDR3, 여기서
- [0518] $X_{1\text{ or }2}$ 또는 E이고
- [0519] X_2 은 Y, F, 또는 S이고; 그리고
- [0520] (ii) 상기 VH는 하기를 포함한다:
- [0521] (a) 아미노산 서열 X₁YX₂MX₃ (서열식별번호: 7) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR1, 여기서
- [0522] X_1 은 D, E 또는 G이고
- [0523] X_2 은 A 또는 V이고
- [0524] X_3 은 Y 또는 H이고; 그리고/또는

- [0525] (b) 아미노산 서열 $X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$ (서열식별번호: 8) 를 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR2, 여기서
- [0526] X_1 은 V 또는 L이고
- [0527] X_2 은 R, K 또는 Q이고
- [0528] X_3 은 Y 또는 F이고
- [0529] X_4 은 D, E 또는 G이고
- [0530] X_5 은 V 또는 L이고
- [0531] X_6 은 T 또는 S이고
- [0532] X_7 은 K, R 또는 Q이고
- [0533] X_8 은 D, E 또는 G이고; 그리고/또는
- [0534] (c) SGTVRGX₁X₂X₃ (서열식별번호: 3)의 아미노산 서열을 포함하고, 그것으로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH CDR3, 여기서
- [0535] X_1 은 F, A, V, L, I, P, M, Y, W, H 또는 S이고
- [0536] X_2 은 A 또는 D이고
- [0537] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H 또는 V이다.
- [0538] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하고 표 1의 항체의 경쇄 가변 영역 (VL) 상 보성 결정 영역 (CDR) 중 1, 2 또는 3개 (예를 들면, 표 1의 하나의 행에 있는 VL CDR)을 포함하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하고 표 2에 있는 항체 중 임의의 하나의 중쇄 가변 영역 (VH) CDR (예를 들면, 표 2의 하나의 행에 있는 VH CDR) 중 1, 2 또는 3를 포함하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다.
- [0539] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하고 하기를 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다: 표 1에 있는 항체의 VL CDR (예를 들면, 표 1의 하나의 행에 있는 VL CDR) 중 1, 2 또는 모두 3개. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 본 명세서에서 기재된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 VL 프레임워크 영역 (FR) 중 1, 2, 3 또는 모두 4개 (예를 들면, 표 3에서 제시된 하나의 행에 있는 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개)를 포함한다.
- [0540] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하고 하기를 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다: 표 2에 있는 항체의 VH CDR (예를 들면, 표 2의 하나의 행에 있는 VH CDR) 중 1, 2 또는 모두 3개. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 본 명세서에서 기재된 VH 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 1에서 제시된 VH 프레임워크 영역 (FR) 중 1, 2, 3 또는 모두 4개 (예를 들면, 표 4의 하나의 행에서 프레임워크 영역 중 1, 2, 3, 또는 4개)를 포함한다.
- [0541] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하고 하기 중 임의의 하나의 경쇄 가변 영역 (VL) CDR 및 중쇄 가변 영역 (VH) CDR를 포함하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다: 항체 Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, Hum231#1, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161, 이것은 예를 들면 표 1 및 2에서 제시되어 있음 (예를 들면, 동일한 행에 있는 VH CDR 및 VL CDR 모두는 표 1 및 2의 제1 열에 있는 항체의 명칭에 의해 지정된 것과 동일한 항체로부터 유래하고, 예를 들면, 표 1 및 2 각각의 제1 행에 있는 VL CDR 및 VH CDR 모두는 항체 231-32-15로부터 유래한다). 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 본 명세서에서 기재된 VL 프레임워크 영역

및 VH 프레임워크를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4에서 제시된 VL 프레임워크 영역 (FR) 및 VH 프레임워크 영역을 포함한다 (예를 들면, VL FR 및 VH FR 모두는 동일한 항체로부터 유래한다).

[0542] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편은, 표 1에서 제시된 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, VL 하기 중 임의의 하나의 CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다: 항체 Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, Hum231#1, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161, (예를 들면, VL CDR은 표 1의 하나의 행에 있음). 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, 표 3의 하나의 행에 있는 프레임워크 영역 중 1, 2, 3, 또는 4개)을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 204 또는 서열식별번호: 205의 경쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 202, 서열식별번호: 207, 서열식별번호: 208, 및 서열식별번호: 400-518로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개 와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 경쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 519의 경쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개 와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 경쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 인간 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열이거나 그것으로부터 유도된 경쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서 상기 아미노산 서열은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: IGKV4-1*01 (서열식별번호: 607) 및 IGKV3-7*02 (서열식별번호: 608). 특정한 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유도된 경쇄 가변 프레임워크 영역은 최대 10개의 아미노산 치환, 결실, 및/또는 삽입, 바람직하게는 최대 10개의 아미노산 치환의 존재를 제외하고는 상기 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유도된 경쇄 가변 프레임워크 영역은 상기 아미노산 서열로 구성되고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 잔기는 상응하는 비-인간 경쇄 가변 프레임워크 영역에서 비슷한 위치에서 발견된 아미노산으로 치환된다. 일부 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 아미노산 서열 서열식별번호: 607 또는 서열식별번호: 608로부터 유도된 경쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서 아미노산 서열 서열식별번호: 607 또는 서열식별번호: 608 중 적어도 1종의 아미노산은 상응하는 비-인간 경쇄 가변 프레임워크 영역 중 비슷한 위치에서 아미노산으로 치환된다. 특정한 구현예에서, 아미노산 치환은 아미노산 위치 87에서이고, 여기서 상기 아미노산 위치는 카뱃 넘버링에 따라 나타낸다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 87H이고, 여기서 상기 아미노산 위치는 카뱃 넘버링에 따라 나타낸다.

[0543] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 표 1 (서열식별번호: 16, 17, 및 18, 각각)에서 제시된 바와 같이 Hum231#1의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, Hum231#1의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, Hum231#1의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0544] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, Hum231#2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 16, 17, 및 18, 각각)에서 제시된 바와 같은 Hum231#2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, Hum231#2의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0545] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 표 1 (서열식별번호: 101, 105, 및 106, 각각)에서 제시된 바와 같이 pab1964의 VL CDR1, VL CDR2,

및 VL CDR3, 예를 들면, pab1964의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1964의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0546] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1965의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 102, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1965의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1965의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0547] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1966의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 102, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1966의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1966의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0548] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1967의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 103, 105, 및 108, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1967의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1967의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0549] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1968의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 101, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1968의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1968의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0550] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1969의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 103, 105, 및 109, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1969의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1969의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0551] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1970의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 101, 105, 및 109, 각

각)에서 제시된 바와 같은 pab1970의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1970의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0552] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1971의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 103, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1971의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1971의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0553] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1972의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 104, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1972의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1972의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0554] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1973의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 103, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1973의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1973의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0555] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1975의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 102, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1975의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1975의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0556] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1976의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 101, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1976의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1976의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0557] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1977의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 103, 105, 및 107, 각

각)에서 제시된 바와 같은 pab1977의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1977의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0558] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1979의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 102, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1979의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1979의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0559] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1980의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 101, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1980의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1980의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0560] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1981의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 103, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1981의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1981의 프레임워크 영역)으로 포함한다.

[0561] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1983의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 102, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1983의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1983의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0562] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab2159의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 102, 105, 및 109, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab2159의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab2159의 프레임워크 영역)을 포함한다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab2160의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 102, 105, 및 107, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab2160의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역

중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab2160의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0563] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab2161의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 표 1 (서열식별번호: 103, 105, 및 109, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab2161의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 경쇄 가변 카파 서브패밀리로부터 유도된 VL 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 (예를 들면, pab2161의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0564] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편은, 표 2에서 제시된 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 하기 중 임의의 하나의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3를 포함하는 를 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)를 포함한다: 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161, (예를 들면, 표 2의 하나의 행에 있는 VH CDR). 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, 표 4의 하나의 행에서 프레임워크 영역 중 1, 2, 3, 또는 4개)를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 203의 중쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 모두 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 201, 서열식별번호: 206, 및 서열식별번호: 215 내지 389로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개 와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 동일한 중쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3, 또는 4개를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 인간 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열이거나 그것으로부터 유도된 중쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서 상기 아미노산 서열은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다:IGHV1-2*02 (서열식별번호: 601), IGHV1-3*01 (서열식별번호: 602), IGHV1-46*01 (서열식별번호: 603), IGHV1-18*01 (서열식별번호: 604), IGHV1-69*01 (서열식별번호: 605), 및 IGHV7-4-1*02 (서열식별번호: 606). 특정한 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유도된 중쇄 가변 프레임워크 영역은 최대 10개의 아미노산 치환, 결실, 및/또는 삽입, 바람직하게는 최대 10개의 아미노산 치환의 존재를 제외하고는 상기 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유도된 중쇄 가변 프레임워크 영역은 상기 아미노산 서열로 구성되고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 잔기는 상응하는 비-인간 중쇄 가변 프레임워크 영역 중 비슷한 위치에서 발견된 아미노산 대신 쓰인다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 아미노산 서열 서열식별번호: 601로부터 유도된 중쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서 아미노산 서열 서열식별번호: 601의 적어도 1종의 아미노산은 상응하는 비-인간 중쇄 가변 프레임워크 영역 중 비슷한 위치에서 아미노산으로 치환된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 24, 48, 67, 71, 73, 및 94로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 위치에 있고, 여기서 상기 각 그룹 구성원의 아미노산 위치는 카뱃 넘버링에 따라 나타낸다. 특정한 구현예에서, 아미노산 치환은 24G, 48I, 67A, 71V, 73K, 및 94K로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 각 그룹 구성원의 아미노산 위치는 카뱃 넘버링에 따라 나타낸다.

[0565] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, Hum231#1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 13, 14, 및 15, 각각)에서 제시된 바와 같은 Hum231#1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, Hum231#1의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0566] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, Hum231#2의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 13, 14, 및 15, 각

각)에서 제시된 바와 같은 Hum231#2의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, Hum231#2의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0567] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1964의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 19, 24, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1964의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1964의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0568] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1965의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 19, 25, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1965의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1965의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0569] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1966의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 19, 26, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1966의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1966의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0570] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1967의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 20, 27, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1967의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1967의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0571] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1968의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 21, 28, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1968의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1968의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0572] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1969의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 22, 29, 및 34, 각각)

에서 제시된 바와 같은 pab1969의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1969의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0573] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1970의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 21, 24, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1970의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1970의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0574] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1971의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 21, 177, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1971의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1971의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0575] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1972의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 23, 31, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1972의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1972의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0576] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1973의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 19, 32, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1973의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1973의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0577] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1975의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 22, 29, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1975의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1975의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0578] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1976의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 22, 29, 및 34, 각각)

에서 제시된 바와 같은 pab1976의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1976의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0579] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1977의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 22, 29, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1977의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1977의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0580] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1979의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 22, 33, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1979의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1979의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0581] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1980의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 22, 33, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1980의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1980의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0582] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1981의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 22, 33, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1981의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1981의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0583] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1983의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 19, 24, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1983의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1983의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0584] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab2159의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 19, 144, 및 34, 각

각)에서 제시된 바와 같은 pab2159의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab2159의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0585] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab2160의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 119, 162, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab2160의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab2160의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0586] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab2161의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 2 (서열식별번호: 22, 121, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab2161의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정한 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 중쇄 가변 서브패밀리 (예를 들면, 서브패밀리 1 내지 7 중 하나)로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 4에서 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab2161의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0587] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편은, (i) 표 2에서 제시된 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 하기 중 임의의 하나의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3를 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)를 포함하고: 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161, (예를 들면 표 2의 하나의 행에 있는 VH CDR), 및 (ii) 표 1에서 제시된 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3, 예를 들면, 하기 중 임의의 하나의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3를 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL)을 포함한다: 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161, (예를 들면, 표 1의 하나의 행에서 VL CDR). 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, 그것의 명칭에 의해 지정된 단일 항체의 프레임워크 영역, 예를 들면, 모든 FR은 Hum231#1 또는 Hum231#2로부터 유래한다)을 포함한다.

[0588] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 201, 서열식별번호: 206, 및 서열식별번호: 215 내지 389로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개 와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 동일한 중쇄 가변 영역 서열의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 인간 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열이거나 그것으로부터 유도된 중쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서 상기 아미노산 서열은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: IGHV1-2*02 (서열식별번호: 601), IGHV1-3*01 (서열식별번호: 602), IGHV1-46*01 (서열식별번호: 603), IGHV1-18*01 (서열식별번호: 604), IGHV1-69*01 (서열식별번호: 605), 및 IGHV7-4-1*02 (서열식별번호: 606). 특정한 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유도된 중쇄 가변 프레임워크 영역은 최대 10개의 아미노산 치환, 결실, 및/또는 삽입, 바람직하게는 최대 10개의 아미노산 치환의 존재를 제외하고는 상기 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유도된 중쇄 가변 프레임워크 영역은 상기 아미노산 서열로 구성되고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 잔기는 상응하는 비-인간 중쇄 가변 프레임워크 영역 중 비슷한 위치에서 발견된 아미노산 대신 쓰인다. 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 아미노산 서열 서열식별번호: 601로부터 유도된 중쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서 아미노산 서열 서열식별

번호: 601 중 적어도 1종의 아미노산은 상응하는 비-인간 경쇄 가변 프레임워크 영역 중 비슷한 위치에서 아미노산으로 치환된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 24, 48, 67, 71, 73, 및 94로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 위치에 있고, 여기서 상기 각 그룹 구성원의 아미노산 위치는 카뎀 넘버링에 따라 나타낸다. 특정한 구현예에서, 아미노산 치환은 24G, 48I, 67A, 71V, 73K, 및 94K로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 각 그룹 구성원의 아미노산 위치는 카뎀 넘버링에 따라 나타낸다.

[0589] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역으로 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 204 또는 서열식별번호: 205의 경쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개를 포함하는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 202, 서열식별번호: 207, 서열식별번호: 208, 및 서열식별번호: 400-518로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개 와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 경쇄 가변 영역 서열의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 519의 경쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개 와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 경쇄 가변 영역 서열의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 인간 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열이거나 그것으로부터 유도된 경쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서 상기 아미노산 서열은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: IGKV4-1*01 (서열식별번호: 607) 및 IGKV3-7*02 (서열식별번호: 608). 특정한 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유도된 경쇄 가변 프레임워크 영역은 최대 10개의 아미노산 치환, 결실, 및/또는 삽입, 바람직하게는 최대 10개의 아미노산 치환의 존재를 제외하고는 상기 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유도된 경쇄 가변 프레임워크 영역은 상기 아미노산 서열로 구성되고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 잔기는 상응하는 비-인간 경쇄 가변 프레임워크 영역에서 비슷한 위치에서 발견된 아미노산으로 치환된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 아미노산 서열 서열식별번호: 607 또는 서열식별번호: 608로부터 유도된 경쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서 아미노산 서열 서열식별번호: 607 또는 서열식별번호: 608 적어도 1종의 아미노산은 상응하는 비-인간 경쇄 가변 프레임워크 영역 중 비슷한 위치에서 아미노산으로 치환된다. 특정한 구현예에서, 아미노산 치환은 아미노산 위치 87에서이고, 여기서 상기 아미노산 위치는 카뎀 넘버링에 따라 나타낸다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 87H이고, 여기서 상기 아미노산 위치는 카뎀 넘버링에 따라 나타낸다.

[0590] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, Hum231#1의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 16, 17, 18, 13, 14, 및 15, 각각)에서 제시된 바와 같은 Hum231#1의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, Hum231#1의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0591] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, Hum231#2의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 16, 17, 18, 13, 14, 및 15, 각각)에서 제시된 바와 같은 Hum231#2의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, 그것의 명칭에 의해 지정된 바와 같은 단일 항체의 프레임워크, 예를 들면, Hum231#1 또는 Hum231#2의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0592] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1964의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 101, 105, 106, 19, 24, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1964의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로,

인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1964의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0593] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1965의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 102, 105, 107, 19, 25, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1965의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1965의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0594] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1966의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 102, 105, 107, 19, 26, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1966의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1966의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0595] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1967의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 103, 105, 108, 20, 27, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1967의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1967의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0596] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1968의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 101, 105, 107, 21, 28, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1968의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1968의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0597] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1969의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 103, 105, 109, 22, 29, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1969의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1969의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0598] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1970의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 101, 105, 109, 21, 24, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1970의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로,

인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1970의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0599] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1971의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 103, 105, 107, 21, 177, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1971의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1971의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0600] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1972의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 104, 105, 107, 23, 31, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1972의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1972의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0601] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1973의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 103, 105, 107, 19, 32, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1973의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1973의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0602] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1975의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 102, 105, 107, 22, 29, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1975의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1975의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0603] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1976의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 101, 105, 107, 22, 29, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1976의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1976의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0604] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1977의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 103, 105, 107, 22, 29, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1977의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로,

인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1977의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0605] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1979의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 102, 105, 107, 22, 33, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1979의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1979의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0606] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1980의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 101, 105, 107, 22, 33, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1980의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1980의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0607] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1981의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 103, 105, 107, 22, 33, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1981의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1981의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0608] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab1983의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 102, 105, 107, 19, 24, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab1983의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab1983의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0609] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab2159의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 102, 105, 109, 19, 144, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab2159의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab2159의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0610] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab2160의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 102, 105, 107, 119, 162, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab2160의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로,

인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab2160의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0611]

특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, pab2161의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3, 예를 들면, 표 1 및 2 (서열식별번호: 103, 105, 109, 22, 121, 및 34, 각각)에서 제시된 바와 같은 pab2161의 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 항체 또는 항원-결합 단편은 추가로, 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VL 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유도된 1, 2, 3 또는 모두 4개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 표 3 및 4 각각에서 제시된 항체의 VL 프레임워크 영역 및 VH 프레임워크 영역 (예를 들면, pab2161의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0612]

특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 도 23 또는 도 24A-24C 중 임의의 하나에서 열거된 항체의 VL 도메인 (예를 들면, 도 23의 하나의 행 또는 도 24A-24C 중 임의의 하나에 있는 VL 도메인)의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 표 17에서 열거된 항체의 VL 도메인 (예를 들면, 표 17의 하나의 행에 있는 VL 도메인)의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 207 (예를 들면, 항체 Hum231#1)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 208 (예를 들면, 항체 Hum231#2)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 435 (예를 들면, 항체 pab1964)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 437 (예를 들면, 항체 pab1965)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 440 (예를 들면, 항체 pab1966)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 441 (예를 들면, 항체 pab1967)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 444 (예를 들면, 항체 pab1968)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 458 (예를 들면, 항체 pab1969)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 459 (예를 들면, 항체 pab1970)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 453 (예를 들면, 항체 pab1971)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 463 (예를 들면, 항체 pab1972)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 519 (예를 들면, 항체 pab1973)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 440 (예를 들면, 항체 pab1975)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 444 (예를 들면, 항체 pab1976)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 453 (예를 들면, 항체 pab1977)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 440 (예를 들면, 항체 pab1979)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 444 (예를 들면, 항체 pab1980)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 453 (예를 들면, 항체 pab1981)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 440 (예를 들면, 항체 pab1983)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체

또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 408 (예를 들면, 항체 pab2159)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 423 (예를 들면, 항체 pab2160)을 포함하는 VL 도메인. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 486 (예를 들면, 항체 pab2161)을 포함하는 VL 도메인.

[0613]

[illegible]

특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기로 구성되거나 본질적으로 구성된 VL 도메인을 포함한다: 서열식별번호: 486 (예를 들면, 항체 pab2161).

[illegible]

[0615] 일부 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH 도메인을 포함한다: 도 23 또는 도 24A-24C 중 임의의 하나에서 열거된 항체의 VH 도메인 (예를 들면, 도 23 또는 도 24A-24C 중 임의의 하나에서 하나의 행에 있는 VH 도메인)의 아미노산 서열. 일부 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기로 구성되거나 본질적으로 구성된 VH 도메인을 포함한다: 표 17에서 열거된 항체의 VH 도메인 (예를 들면, 표 17의 하나

[illegible]

[0616]

특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하고, 여기서 상기 VH 도메인 및 상기 VL 도메인은 VH 도메인 및 도 23 또는 도 24A-24C 중 임의의 하나에서 열거된 항체의 VL 도메인 (예를 들면, VH 도메인 및 도 23의 하나의 행 또는 도 24A-24C 중 임의의 하나에 있는 VL 도메인)의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하고, 여기서 상기 VH 도메인 및 상기 VL 도메인은 표 17에서 열거된 항체의 VH 도메인 및 VL 도메인 (예를 들면, 표 17의 하나의 행에 있는 VH 도메인 및 VL 도메인)의 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 207을 포함하는 VL 도메인 및 서열식별

[illegible]

[0617] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하고, 여기서 상기 VH 도메인 및 상기 VL 도메인은 하기로 구성되거나 본질적으로 구성된다: VH 도메인 및 도 23 또는 도 24A-24C 중 임의의 하나에서 열거된 항체의 VL 도메인 (예를 들면, VH 도메인 및 도 23의 하나의 핵 또는 도 24A-24C 중 임의의 하나에 있는 VL 도메인)의 아미노산 서열. 특정 구현예에서,

[illegible]

결합하는 항체 또는 그것의 단편은 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 VL 도메인은 서열식별번호: 444 로 구성되거나 본질적으로 구성되고 상기 VH 도메인은 서열식별번호: 345 (예를 들면, 항체 pab1980)로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 VL 도메인은 서열식별번호: 453 로 구성되거나 본질적으로 구성되고 상기 VH 도메인은 서열식별번호: 345 (예를 들면, 항체 pab1981)로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 VL 도메인은 서열식별번호: 440 로 구성되거나 본질적으로 구성되고 상기 VH 도메인은 서열식별번호: 249 (예를 들면, 항체 pab1983)로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 VL 도메인은 서열식별번호: 408 로 구성되거나 본질적으로 구성되고 상기 VH 도메인은 서열식별번호: 224 (예를 들면, 항체 pab2159)로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 VL 도메인은 서열식별번호: 423 로 구성되거나 본질적으로 구성되고 상기 VH 도메인은 서열식별번호: 237 (예를 들면, 항체 pab2160)로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 VL 도메인은 서열식별번호: 486 로 구성되거나 본질적으로 구성되고 상기 VH 도메인은 서열식별번호: 315 (예를 들면, 항체 pab2161)로 구성되거나 본질적으로 구성된다.

[0618] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 항체는 그것의 VL 도메인 단독, 또는 그것의 VH 도메인 단독에 의해, 또는 그것의 3 VL CDR 단독, 또는 그것의 3 VH CDR 단독에 의해 기재될 수 있다. 참고, 예를 들면, Rader C 등, (1998) PNAS 95: 8910-8915(이것은 본 명세서에 그 전체가 참고로 편입되어 있음)은, 상보성 경쇄 또는 중쇄 각각을, 인간 경쇄 또는 중쇄 라이브러리로부터 확인하고, 이로써 최초 항체의 친화도만큼 또는 그 더 높은 친화도를 갖는 인간화된 항체 변이체를 얻는 마우스 항- $\alpha\text{v}\beta 3$ 항체의 인간화를 기재한다. 또한 하기를 참조한다: Clackson T 등, (1991) Nature 352: 624-628(이것은 본 명세서에 그 전체가 참고로 편입되어 있음)은 특이적인 VL 도메인 (또는 VH 도메인)을 사용하고 상보적 가변 도메인에 대한 라이브러리를 스크리닝하여 특이적 항원에 결합하는 항체를 생산하는 방법을 기재하고 있다. 스크린은 ELISA에 의해 결정된 바와 같이 강한 결합제인, 특이적인 VH 도메인에 대한 14개의 신규 파트너 및 특이적인 VL 도메인에 대한 13개의 신규 파트너를 생산했다. 또한 하기를 참조한다: Kim SJ & Hong HJ, (2007) J Microbiol 45: 572-577(이것은 본 명세서에 그 전체가 참고로 편입되어 있음)은 특이적인 VH 도메인을 사용하고 상보적 VL 도메인에 대한 라이브러리 (예를 들면, 인간 VL 라이브러리)를 스크리닝하여 특이적 항원에 결합하는 항체를 생산하는 방법을 기재하고; 선택된 VL 도메인은 추가의 상보적 (예를 들면, 인간) VH 도메인의 선택을 안내하기 위해 차례로 사용될 수 있다.

[0619] 특정 측면에서, 항체의 CDR는 번역글로불린 구조적 루프의 위치를 의미하는 초티아 넘버링 반응식에 따라 결정될 수 있다 (참고, 예를 들면, 초티아 C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917; Al-Lazikani B 등, (1997) J Mol Biol 273: 927-948; Chothia C 등, (1992) J Mol Biol 227: 799-817; Tramontano A 등, (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82; 및 미국 특허 번호 7,709,226). 전형적으로, 카바트 넘버링 컨벤션을 사용할 때, 초티아 CDR-H1 루프는 중쇄 아미노산 26 내지 32, 33, 또는 34에서 존재하고, 초티아 CDR-H2 루프는 중쇄 아미노산 52 내지 56 에서 존재하고, 그리고 초티아 CDR-H3 루프는 중쇄 아미노산 95 내지 102 에서 존재하고, 한편 초티아 CDR-L1 루프는 경쇄 아미노산 24 내지 34 에서 존재하고, 초티아 CDR-L2 루프는 경쇄 아미노산 50 내지 56 에서 존재하고, 그리고 초티아 CDR-L3 루프는 경쇄 아미노산 89 내지 97 에서 존재한다. 초티아 CDR-HI 루프의 말단은, 카바트 넘버링 컨벤션을 사용하여 넘버링될 때, 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 변한다 (그 이유는, 카바트 넘버링 반응식은 H35A 및 H35B에서 삽입을 두고; 35A도 35B도 존재하지 않으면, 루프는 32에서 종료하고; 35A 만이 존재하면, 루프는 33에서 종료하고; 35A 및 35B 둘 모두가 존재하면, 루프는 34에서 종료되기 때문이다).

[0620] 특정 측면에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하고 본 명세서에서 기재된 항체 (예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 중 임의의 하나) 중 임의의 하나의 VL의 1종 이상의 초티아 VL CDR 및/또는 본 명세서에서 기재된 항체 (예를 들면, 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 중 임의

의 하나) 중 임의의 하나의 VH의 1종 이상의 초티아 VH CDR을 포함하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 1개 이상의 CDR을 포함하고, 여기서 상기 초티아 및 카밧 CDR은 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하고 카밧 CDR 및 초티아 CDR의 조합을 포함하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하고 본 명세서에서 기재된 항체 (예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161) 중 임의의 것의 초티아 CDR을 포함하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다.

[0621] 특정 측면에서, 항체의 CDR는 아래에서 기재된 바와 같이 IMGT 넘버링 시스템에 따라 결정될 수 있다: Lefranc M-P, (1999) *Immunologist* 7: 132-136 및 Lefranc M-P 등, (1999) *Nucleic Acids Res* 27: 209-212. IMGT 넘버링 반응식에 따르면, VH-CDR1은 위치 26 내지 35에 있고, VH-CDR2는 위치 51 내지 57에 있고, VH-CDR3은 위치 93 내지 102에 있고, VL-CDR1은 위치 27 내지 32에 있고, VL-CDR2는 위치 50 내지 52에 있고, 그리고 VL-CDR3은 위치 89 내지 97에 있다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하고 예를 들면, Lefranc M-P (1999) 상기 및 Lefranc M-P 등, (1999) 상기)에서 기재된 바와 같이 IMGT 넘버링 시스템에 의해 결정되는 본 명세서에서 기재된 항체 (예를 들면, 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 중 임의의 하나) 중 임의의 하나의 CDR을 포함하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다.

[0622] 특정 측면에서, 항체의 CDR는 하기에 따라 결정될 수 있다: MacCallum RM 등, (1996) *J Mol Biol* 262: 732-745. 또한 하기를 참조한다: 예를 들면, Martin A. "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in *Antibody Engineering*, Kontermann and D?bel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001). 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하고 하기의 방법에 의해 결정되는 본 명세서에서 기재된 항체 중 임의의 하나 (예를 들면, 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 중 임의의 하나)의 CDR을 포함하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다: MacCallum RM 등.

[0623] 특정 측면에서, 항체의 CDR는 카밧 CDR와 초티아 구조적 루프 사이의 타협을 나타내고 Oxford Molecular's AbM 항체 모델링 소프트웨어 (Oxford Molecular Group, Inc.)에 의해 사용되는 AbM 초가변성 영역을 의미하는 AbM 넘버링 반응식에 따라 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하고 AbM 넘버링 반응식에 의해 결정되는 본 명세서에서 기재된 항체 중 임의의 하나 (예를 들면, 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 중 임의의 하나)의 CDR을 포함하는 항체 또는 그것의 단편이 본 명세서에서 제공된다.

[0624] 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체의 VH (예를 들면, CDR1, CDR2, 또는 CDR3) 및/또는 VL (예를 들면, CDR1, CDR2, 또는 CDR3) 영역을 따라 1종 이상의 CDR의 위치는 면역G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 대한 특이적 결합이 유지되는 한 (예를 들면, 실질적으로 유지되는 한, 예를 들면, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%) 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 아미노산 위치에 따라 변할 수 있다. 예를 들면, 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 (예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161) 중 임의의 것의 CDR을 정의하는 위치는, 면역G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 대한 특이적 결합이 유지되는 한 (예를 들면, 실질적으로 유지되는 한, 예를 들면, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%), 본 명세서에서 기재된 항체 중 임의의 하나 (예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161, 예를 들면, 표 1에서 확인됨) 중 임의의 하나의 CDR 위치에 대해 CDR의 N-말단 및/또는

C-말단 경계를 이동시켜서 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 아미노산에 따라 변할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체의 VH (예를 들면, CDR1, CDR2, 또는 CDR3) 및/또는 VL (예를 들면, CDR1, CDR2, 또는 CDR3) 영역에 따라 1개 이상의 CDR의 길이는, 면역GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 대한 특이적 결합이 유지되는 한 (예를 들면, 실질적으로 유지되는 한, 예를 들면, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%) 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 초과 개의 아미노산에 따라 변할 수 있다 (예를 들면, 더 짧거나 더 길수 있다).

[0625] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및/또는 VH CDR3은, 면역GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 대한 특이적 결합이 유지되는 한 (예를 들면, 실질적으로 유지되는 한, 예를 들면, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%), 본 명세서에서 기재된 CDR 중 1개 이상 (예를 들면, 서열식별번호: 1-34, 101-109, 또는 114-189 또는 서열식별번호: 35 또는 191-194) 보다 더 짧은 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 개의 아미노산일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및/또는 VH CDR3은, 면역GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 대한 특이적 결합이 유지되는 한 (예를 들면, 실질적으로 유지되는 한, 예를 들면, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%), 본 명세서에서 기재된 CDR 중 1개 이상 (예를 들면, 서열식별번호: 1-34, 101-109, 또는 114-189 또는 서열식별번호: 35 또는 191-194) 보다 더 긴 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 개의 아미노산일 수 있다 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및/또는 VH CDR3의 아미노산 말단은, 면역GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 대한 특이적 결합이 유지되는 한 (예를 들면, 실질적으로 유지되는 한, 예를 들면, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%), 본 명세서에서 기재된 CDR 중 1개 이상 (예를 들면, 서열식별번호: 1-34, 101-109, 또는 114-189 또는 서열식별번호: 35 또는 191-194)과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 개의 아미노산까지 확장될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및/또는 VH CDR3의 카복시 말단은, 면역GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 대한 특이적 결합이 유지되는 한 (예를 들면, 실질적으로 유지되는 한, 예를 들면, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%), 본 명세서에서 기재된 CDR 중 1개 이상 (예를 들면, 서열식별번호: 1-34, 101-109, 또는 114-189 또는 서열식별번호: 35 또는 191-194)과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 개의 아미노산까지 단축될 수 있다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3, VH CDR1, VH CDR2, 및/또는 VH CDR3의 카복시 말단은, 면역GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 대한 특이적 결합이 유지되는 한 (예를 들면, 실질적으로 유지되는 한, 예를 들면, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%), 본 명세서에서 기재된 CDR 중 1개 이상 (예를 들면, 서열식별번호: 1-34, 101-109, 또는 114-189 또는 서열식별번호: 35 또는 191-194)과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과 개의 아미노산까지 단축될 수 있다. 당해 분야에 공지된 임의의 방법은, 면역GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 대한 특이적 결합이 유지되는 지를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 그 예는 본 명세서에서 제공된 "실시예" 섹션 (섹션 6)에서 기재된 결합 검정 및 조건이다.

[0626] 특정 측면에서, 항체 경쇄 및 중쇄, 예를 들면, 별개의 경쇄 및 중쇄를 포함하는 항체가 본 명세서에서 제공된다. 경쇄에 대해, 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체의 경쇄는 카파 경쇄이다. 또 다른 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체의 경쇄는 람다 경쇄이다. 또 다른 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체의 경쇄는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄이다. 특정 구현예에서, GTR 폴리펩타이드 (예를 들면, 인간 GTR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 VL 도메인의 아미노산 서열은 본 명세서에서 기재된 임의의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208, 또는 400-518)을 포함하고, 여기서 상기 경쇄의 불변 영역은 인간 카파 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, GTR 폴리펩타이드 (예를 들면, 인간 GTR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 VL 도메인의 아미노산 서열은 본 명세서에서 기재된 임의의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열식별번호: 519)을 포함하고, 여기서 상기 경쇄의 불변 영역은 인간 카파 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특별한 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 면역특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체는 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 VL 도메인의 아미노산 서열은 본 명세서에서 기재된 임의의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208, 또는

400-518)을 포함할 수 있고, 여기서 상기 경쇄의 불변 영역은 인간 람다 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특별한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체는 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 VL 도메인의 아미노산 서열은 본 명세서에서 기재된 임의의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열식별번호: 519)을 포함할 수 있고, 여기서 상기 경쇄의 불변 영역은 인간 람다 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 VL 도메인의 아미노산은 (서열식별번호: 207 또는 208)을 포함하고, 여기서 상기 경쇄의 불변 영역은 인간 카파 또는 람다 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 인간 불변 영역 서열의 비-제한적인 예는 하기 예의 당해 기술에서 기재되었다: 참고 미국 특허 번호 5,693,780 및 Kabat EA 등, (1991) 상기.

[0627] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 555, 556, 571-576, 및 580으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 571-576으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.

[0628] 중쇄에 대해, 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체의 중쇄는 알파 (α), 델타 (δ), 엡실론 (ϵ), 감마 (γ) 또는 뮤 (μ) 중쇄일 수 있다. 또 다른 특정한 구현예에서, 기재된 항체의 중쇄는 인간 알파 (α), 델타 (δ), 엡실론 (ϵ), 감마 (γ) 또는 뮤 (μ) 중쇄를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는, 중쇄를 포함하고, 여기서 상기 VH 도메인의 아미노산 서열은 본 명세서에서 기재된 임의의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열식별번호: 201, 203, 206, 또는 215-389 중 임의의 것)을 포함할 수 있고, 여기서 상기 중쇄의 불변 영역은 인간 감마 (γ) 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는, 중쇄를 포함하고, 여기서 상기 VH 도메인의 아미노산 서열은 서열식별번호: 553, 554, 567-570, 및 579로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 중쇄의 불변 영역은 본 명세서에서 기재되어 있거나 당해 기술에서 공지된 인간 중쇄의 아미노산 서열을 포함한다. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는, 중쇄를 포함하고, 여기서 상기 VH 도메인의 아미노산 서열은 서열식별번호: 581 및 582로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 중쇄의 불변 영역은 본 명세서에서 기재되어 있거나 당해 기술에서 공지된 인간 중쇄의 아미노산을 포함한다. 인간 불변 영역 서열의 비-제한적인 예는 하기 예의 당해 기술에서 기재되었다: 참고 미국 특허 번호 5,693,780 및 Kabat EA 등, (1991) 상기.

[0629] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 553, 554, 567-570, 및 579로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 581 및 582로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 567-570의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0630] 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는 본 명세서에서 기재된 임의의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 불변 영역은 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY 면역글로불린 분자, 또는 인간 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY 면역글로불린 분자의 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는 본 명세서에서 기재된 임의의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 불변 영역은 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY 면역글로불린 분자, 임의의 부류 (예를 들면, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂), 또는 면역글로불린 분자 임의의 서브클래스 (예를 들면, IgG_{2a} 및 IgG_{2b})의 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 불변 영역은 인간 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY 면역글로불린 분자, 임의의 부류 (예를 들면, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂), 또는 면역글로불린 분자의 임의의 서브클래스 (예를 들면, IgG_{2a} 및 IgG_{2b})의 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다.

[0631] 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는, 본 명세서에서 기재된 임의의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상

기 불변 영역은 인간 IgG₁ (예를 들면, 동종이인자형 G1m3, G1m17,1 또는 G1m17,1,2) 또는 인간 IgG₄의 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체는 본 명세서에서 기재된 임의의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 불변 영역은 인간 IgG₁ (동종이인자형 G1m3)의 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 인간 불변 영역의 비-제한적인 예는 하기 예의 당해 기술에서 기재되어 있다: 참고 Kabat EA 등, (1991) 상기.

[0632] 또 다른 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 555, 556, 571-576, 및 580으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열식별번호: 553, 554, 567-570, 및 579로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄. 또 다른 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 서열식별번호: 576의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열식별번호: 581 및 582로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 555 또는 556의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열식별번호: 554의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0633] 특정 구현예에서, 1, 2 또는 그 초과 개의 돌연변이 (예를 들면, 아미노산 치환)는 항체의 1종 이상의 기능적 특성, 예컨대 혈청 반감기, 보체 고착, Fc 수용체 결합 및/또는 항원-의존적 세포성 세포독성을 변경시키기 위해 카밧 넘버링 시스템 (예를 들면, 카밧에서 EU 지수)에 따른 넘버링과 함께 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편의 Fc 영역 (예를 들면, CH2 도메인 (인간 IgG₁의 잔기 231-340) 및/또는 CH3 도메인 (인간 IgG₁의 잔기 341-447) 및/또는 힌지 영역에 도입된다.

[0634] 특정 구현예에서, 1, 2 또는 그 초과 개의 돌연변이 (예를 들면, 아미노산 치환)는 Fc 영역 (CH1 도메인)의 힌지 영역에 도입되고, 이로써, 하기 예에서 기재된 바와 같이 힌지 영역 중 시스테인 잔기의 수는 변경된다 (예를 들면, 증가 또는 감소된다): 미국 특허 번호 5,677,425. CH1 도메인의 힌지 영역 중 시스테인 잔기의 수는 예를 들면, 경쇄 및 중쇄의 어셈블리를 촉진하거나, 항체의 안정성을 바꾸기 위해 (예를 들면, 증가 또는 감소시키기 위해) 변경될 수 있다.

[0635] 일부 구현예에서, 1, 2 또는 그 초과 개의 돌연변이 (예를 들면, 아미노산 치환)는 카밧 넘버링 시스템 (예를 들면, 카밧에서 EU 지수)에 따라 넘버링된, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편의 Fc 영역 (예를 들면, CH2 도메인 (인간 IgG₁의 잔기 231-340) 및/또는 CH3 도메인 (인간 IgG₁의 잔기 341-447) 및/또는 힌지 영역에 도입되어, 효과기 세포의 표면 상의 Fc 수용체 (예를 들면, 활성화된 Fc 수용체)에 대한 항체의 친화도를 증가 또는 감소시킨다. Fc 수용체에 대한 항체의 친화도를 감소 또는 증가시키는 항체 또는 그것의 단편의 Fc 영역에서 돌연변이 및 그와 같은 돌연변이를 Fc 수용체 또는 그것의 단편에 도입하기 위한 기술은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. Fc 수용체에 대한 항체의 친화도를 변경하도록 만들어질 수 있는 항체의 Fc 수용체에서 돌연변이의 예는 하기 예에서 기재되어 있다: Smith P 등, (2012) PNAS 109: 6181-6186, 미국 특허 번호 6,737,056, 및 국제공개 번호 WO 02/060919; WO 98/23289; 및 WO 97/34631(이들은 본 명세서에 참고로 편입되어 있음).

[0636] 특정한 구현예에서, 1, 2 또는 그 초과 개의 아미노산 돌연변이 (즉, 치환, 삽입 또는 결실)는 생체내 항체의 반감기를 변경하기 위해 (예를 들면 감소 또는 증가시키기 위해) IgG 불변 도메인, 또는 그것의 FcRn-결합 단편 (바람직하게는 Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편)에 도입된다. 참고, 예를 들면, 국제공개 번호 WO 02/060919; WO 98/23289; 및 WO 97/34631; 및 U.S. 특허 번호 5,869,046, 6,121,022, 6,277,375 및 6,165,745(항체의 반감기를 생체내에서 변경할 (예를 들면 감소 또는 증가시킬) 돌연변이의 예에 대한 것). 일부 구현예에서, 1, 2 또는 그 초과 개의 아미노산 돌연변이 (즉, 치환, 삽입 또는 결실)는 IgG 불변 도메인에 도입되거나, 그것의 FcRn-결합 단편 (바람직하게는 Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편)은 생체내 항체의 반감기를 감소시킨다. 다른 구현예에서, 1, 2 또는 그 초과 개의 아미노산 돌연변이 (즉, 치환, 삽입 또는 결실)는 IgG 불변 도메인에 도입되거나, 그것의 FcRn-결합 단편 (바람직하게는 Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편)은 생체내 항체의 반감기를 증가시킨다. 특정한 구현예에서, 항체는 카밧 (Kabat EA 등, (1991) 상기)에서 EU 지수에 따라 넘버링된 제2 불변 (CH2) 도메인 (인간 IgG₁의 잔기 231-340) 및/또는 제3 불변 (CH3) 도메인 (인간 IgG₁의 잔기 341-447)에서 1종 이상의 아미노산 돌연변이 (예를 들면, 치환)를 가질 수 있다. 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 IgG₁의 불변 영역은 카밧에서와 같이 EU 지수에 따라 넘버링된 위치 252에서 메티오닌 (M) 티

로신 (Y) 치환, 위치 254에서 세린 (S) 트레오닌 (T) 치환, 및 위치 256에서 트레오닌 (T) 글루탐산 (E) 치환을 포함한다. 참고 미국 특허 번호 7,658,921(이는 본 명세서에 참고로 편입되어 있음). "YTE 돌연변이체"로 불리는 이러한 유형의 돌연변이체 IgG는 야생형 버전의 동일한 항체와 비교하여 4배수 증가된 반감기를 나타낸 것으로 보여졌다 (참고 Dall'Acqua WF 등, (2006) J Biol Chem 281: 23514-24). 특정 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 카밧에서와 같이 EU 지수에 따라 넘버링된 위치 251-257, 285-290, 308-314, 385-389, 및 428-436에서 아미노산 잔기의 1, 2, 3 또는 그 초과 개의 아미노산 치환을 포함하는 IgG 불변 도메인을 포함한다.

[0637] 추가 구현예에서, 1, 2 또는 그 초과 개의 아미노산 치환은 항체의 효과기 기능(들)을 변경하기 위해 IgG 불변 도메인 Fc 영역에 도입된다. 예를 들면, 카밧에서와 같이 EU 지수에 따라 넘버링된 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322로부터 선택된 1종 이상의 아미노산은 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있고, 이로써, 항체는 효과기 리간드에 대한 변경된 친화도를 갖지만 모 항체의 항원-결합 능력을 보유한다. 친화도가 변경되는 효과기 리간드는 can be, 예를 들면, 보체의 Fc 수용체 또는 C1 성분일 수 있다. 이러한 접근법은 U.S. 특허 번호 5,624,821 및 5,648,260에서 추가로 상세히 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 불변 영역 도메인 (점 돌연변이 또는 다른 수단을 통한)의 결실 또는 불활성화는 순환 항체의 Fc 수용체 결합을 감소시킬 수 있고, 그렇게 함으로써 중앙 국제화를 증가시킨다. 참고, 예를 들면, U.S. 특허 번호 5,585,097 및 8,591,886 (불변 도메인을 결실하거나 불활성화하고 그렇게 함으로써 중앙 국제화를 증가시키는 설명에 대한 것). 특정 구현예에서, 1종 이상의 아미노산 치환은 본 명세서에서 기재된 항체의 Fc 영역에 도입되어 Fc 수용체 결합을 감소시킬 수 있는 Fc 영역 상의 잠재적인 당화 부위를 제거할 수 있다 (참고, 예를 들면, Shields RL 등, (2001) J Biol Chem 276: 6591-604). 다양한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체의 불변 영역에서 하기 돌연변이 중 1종 이상이 만들어질 수 있다: 카밧에서와 같이 EU 지수에 따라 넘버링된 N297A 치환; N297Q 치환; L235A 치환 및 L237A 치환; L234A 치환 및 L235A 치환; E233P 치환; L234V 치환; L235A 치환; C236 결실; P238A 치환; D265A 치환; A327Q 치환; 또는 P329A 치환.

[0638] 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 N297Q 또는 N297A 아미노산 치환을 갖는 IgG₁의 불변 도메인을 포함한다.

[0639] 특정 구현예에서, 카밧에서와 같이 EU 지수에 따라 넘버링된 본 명세서에서 기재된 항체의 불변 영역에서 아미노산 잔기 329, 331 및 322로부터 선택된 1종 이상의 아미노산은 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있고, 이로써, 항체는 변경된 C1q 결합 및/또는 감소된 또는 폐지된 보체 의존적 세포독성 (CDC)을 갖는다. 이러한 접근법은 미국 특허 번호 6,194,551 (Idusogie 등)에서 추가로 상세히 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체의 CH2 도메인의 N-말단 영역에서 아미노산 위치 231 내지 238 내의 1종 이상의 아미노산 잔기는 변경되고, 그렇게 함으로써 보체를 고정하기 위해 항체의 능력을 변경한다. 이러한 접근법은 국제공개 No. WO 94/29351에서 추가로 기재되어 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체의 Fc 영역은 항체 의존적 세포성 세포독성 (ADCC)을 매개하는 항체의 능력을 증가시키고/거나 하기 위치에서 (예를 들면, 아미노산 치환을 도입하는) 1종 이상의 아미노산을 돌연변이시켜서 Fc γ 수용체에 대한 항체의 친화도를 증가시키기 위해 개질된다: 카밧에서와 같이 EU 지수에 따라 넘버링된 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 또는 439. 이러한 접근법은 국제공개 No. WO 00/42072에서 추가로 기재되어 있다.

[0640] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체는 IgG₄ 항체의 불변 영역을 포함하고 카밧에서와 같이 EU 지수에 따라 넘버링된 중쇄의 아미노산 잔기 228에서의 세린은, 프롤린 대신 치환된다.

[0641] 감소된 푸코스 함량을 갖는 항체는 증가된 친화도 for Fc 수용체, 예컨대, 예를 들면, Fc γ RIIIa에 대해 증가된 친화도를 갖는 것으로 보고되었다. 따라서, 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 감소된 푸코스 함량을 갖거나 푸코스 함량을 갖지 않는다. 그와 같은 항체는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들면, 항체는 푸코실화의 능력이 결핍되거나 없는 세포에서 발현될 수 있다. 구체적인 예에서, α 1,6-푸코실전달효소의 대립유전자의 녹아웃을 갖는 세포주는 감소된 푸코스 함량을 갖는 항체를 생산하기 위해 사용될 수 있다. Potelligent[®] 시스템 (Lonza)은 감소된 푸코스 함량을 갖는 항체를 생산하기 위해 사용될 수 있는 그와 같은 시스템의 예이다. 대안적으로, 감소된 푸코스 함량을 갖거나 푸코스 함량을 갖지 않는 항체 또는 항원-결합 단편은 예를 들면 하기에 의해 생산될 수 있다: (i) 푸코실화를

방지 또는 감소시키는 조건 하에서 세포를 배양함; (ii) (예를 들면, 푸코시다제 효소에 의한) 푸코스의 후변역 제거; (iii) 예를 들면, 비-당화된 당단백질의 재조합 발현 후의 원하는 탄수화물의 변역후 부가; 또는 (iv) 푸코실화되지 않는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 선택하기 위해 당단백질의 정제. 참고, 예를 들면, Longmore GD & Schachter H (1982) Carbohydr Res 100: 365-92 및 Imai-Nishiya H 등, (2007) BMC Biotechnol. 7: 84 (푸코스 함량을 갖지 않거나 또는 감소된 푸코스 함량을 갖는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편을 생산하는 방법에 대한 것).

[0642] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 예를 들면 야생형 Fc 영역, 예를 들면, IgG1 Fc를 갖는 항체와 비교하여 CD32B (FcγRIIB 또는 FCGR2B 로도 공지됨) 에 대한 증가된 친화도를 갖는다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 CD32A (FcγRIIA) 및 CD16 (FcγRIIIA) 둘 모두에 대해 CD32B (FcγRIIB)에 대한 선택적으로 증가된 친화도를 갖는다. CD32B에 대한 증가된 친화도를 야기하는 서열 변경은 하기 예에서 제공된다: Mimoto 등, *Protein Engineering, Design & Selection* 10: 589-598 (2013), Chu 등, *Molecular Immunology* 45: 3926-3933 (2008), and Strohl, *Current Opinion in Biology* 20: 685-691 (2009)(이들 각각은 그 전체가 참고로 본 명세서에 편입되어 있음). 일부 구현예에서, CD32B에 대한 증가된 친화도를 갖는 항체 또는 항원-결합 단편은 하기에 따라 넘버링된 G236D, P238D, S239D, S267E, L328F, L328E, 위치 236 뒤에 삽입된 아르기닌, 및 이들의 조합 로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이를 포함하는 중쇄 불변 영역, 예를 들면, IgG1 불변 영역, 또는 그것의 단편을 포함한다: EU 지수 (Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda (1991)). 일부 구현예에서, CD32B에 대한 증가된 친화도를 갖는 항체 또는 항원-결합 단편은 S267E 및 L328F 치환을 포함하는 중쇄 불변 영역, 예를 들면, IgG1 불변 영역, 또는 그것의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, CD32B에 대한 증가된 친화도를 갖는 항체 또는 항원-결합 단편은 P238D 및 L328E 치환을 포함하는 중쇄 불변 영역, 예를 들면, IgG1 불변 영역, 또는 그것의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, CD32B에 대한 증가된 친화도를 갖는 항체 또는 항원-결합 단편은 P238D 치환 및 E233D, G237D, H268D, P271G, A330R, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 치환을 포함하는 중쇄 불변 영역, 예를 들면, IgG1 불변 영역, 또는 그것의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, CD32B에 대한 증가된 친화도를 갖는 항체 또는 항원-결합 단편은 P238D, E233D, G237D, H268D, P271G, 및 A330R 치환을 포함하는 중쇄 불변 영역, 예를 들면, IgG1 불변 영역, 또는 그것의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, CD32B에 대한 증가된 친화도를 갖는 항체 또는 항원-결합 단편은 G236D 및 S267E를 포함하는 중쇄 불변 영역, 예를 들면, IgG1 불변 영역, 또는 그것의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, CD32B에 대한 증가된 친화도를 갖는 항체 또는 항원-결합 단편은 S267E 및 L328F를 포함하는 중쇄 불변 영역, 예를 들면, IgG1 불변 영역, 또는 그것의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, CD32B에 대한 증가된 친화도를 갖는 항체 또는 항원-결합 단편은 위치 236 뒤에 삽입된 아르기닌 및 L328R을 포함하는 중쇄 불변 영역, 예를 들면, IgG1 불변 영역, 또는 그것의 단편을 포함한다.

[0643] 또 다른 특별한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 (i) 상기 경쇄는 Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, Hum231#1, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 표 1에서 열거된 것들) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는 VL 도메인을 포함하고; (ii) 상기 중쇄는 Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, Hum231#1, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 표 2에서 열거된 것들) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하는 VH 도메인을 포함하고; (iii) 상기 경쇄는 추가로, 인간 카파 경쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 불변 경쇄 도메인을 포함하고; 그리고 (iv) 상기 중쇄는 추가로, 인간 IgG₁ (임의로 IgG₁ (동종이인자형 G1m3)) 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 불변 중쇄 도메인을 포함한다.

[0644] 또 다른 특별한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 (i) 상기 경쇄는 항체 Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, Hum231#1, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161, (예를

들면, 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208, 또는 400-518 또는 서열식별번호:519) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하고; (ii) 상기 중쇄는 항체 Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, Hum231#1, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161, (예를 들면, 서열식별번호: 201, 203, 206, 또는 215-389) 중 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고; (iii) 상기 경쇄는 추가로, 인간 카파 경쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 불변 도메인을 포함하고; 및 (iv) 상기 중쇄는 추가로, 인간 IgG₁ (임의로 IgG₁ (동종이인자형 G1m3)) 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 불변 도메인을 포함한다.

[0645] 또 다른 특별한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 (i) 상기 경쇄는 Hum231#1 또는 Hum231#2의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열식별번호: 207 또는 208) 을 포함하는 VL 도메인을 포함하고; (ii) 상기 중쇄는 Hum231#1 또는 Hum231#2의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열식별번호: 206) 을 포함하는 VH 도메인을 포함하고; (iii) 상기 경쇄는 추가로, 인간 카파 경쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 불변 도메인을 포함하고; 및 (iv) 상기 중쇄는 추가로, 인간 IgG₁ (임의로 IgG₁ (동종이인자형 G1m3)) 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 불변 도메인을 포함한다.

[0646] 또 다른 특별한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 (i) 상기 경쇄는 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, Hum231#1, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 표 1에서 열거된 것들) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는 VL 도메인을 포함하고; (ii) 상기 중쇄는 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, Hum231#1, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 표2에서 열거된 것들) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하는 VH 도메인을 포함하고; (iii) 상기 경쇄는 추가로, 인간 IgG₄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 불변 경쇄 도메인을 포함하고; 및 (iv) 상기 중쇄는 추가로, 인간 IgG₄ 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 불변 중쇄 도메인을 포함한다.

[0647] 또 다른 특별한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 (i) 상기 경쇄는 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, Hum231#1, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208, 또는 400-518 또는 서열식별번호: 519) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함하고; (ii) 상기 중쇄는 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, Hum231#1, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 서열식별번호: 201, 203, 206, 또는 215-389) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함하고; (iii) 상기 경쇄는 추가로, 인간 IgG₄ 경쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 불변 도메인을 포함하고; 및 (iv) 상기 중쇄는 추가로, 인간 IgG₄ 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 불변 도메인을 포함한다.

[0648] 또 다른 특별한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하고, 여기서 (i) 상기 경쇄는 Hum231#1 또는 Hum231#2의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열식별번호: 207 또는 208) 을 포함하는 VL 도메인을 포함하고; (ii) 상기 중쇄는 Hum231#1 또는 Hum231#2의 아미노산 서열 (예를 들면, 서열식별번호: 206) 을 포함하는 VH 도메인을 포함하고; (iii) 상기 경쇄는 추가로, 인간 IgG₄ 경쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 불변 도메인을 포함하고; 및 (iv) 상기 중쇄는 추가로, 인간 IgG₄ 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열을 포함하는 불변 도메인을 포함한다.

[0649] 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를

포함한다: (a) 서열식별번호: 553, 554, 및 567 내지 570으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 555, 556, 및 571 내지 576으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 하기로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄: 서열식별번호: 581 또는 582; 및 (b) 서열식별번호: 576의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 553의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 556의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 554의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 556의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 581의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 556의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 553의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 555의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 554의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 555의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 567의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 573의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 567의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 576의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 554의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 576의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 581의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 576의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 서열식별번호: 582의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 576의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.

[0650] 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 아미노산 위치 298에서 N에서 A 또는 Q로의 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 553의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 555, 556, 및 571 내지 576으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 아미노산 위치 298에서 N에서 A 또는 Q로의 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 553의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 556의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 또 다른 특정한 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는, 하기를 포함한다: (a) 아미노산 위치 298에서 N에서 A 또는 Q로의 아미노산 치환을 갖는 서열식별번호: 553의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 (b) 서열식별번호: 555의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.

[0651] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 참고 표 3) 중 임의의 하나에 대한 본 명세서에서 기재된 아미노산 서열을 갖는 1, 2, 3, 또는 4개의 VL 프레임워크 영역 (FR)을 포함한다. 일부 구현예에서 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 참고 표 4) 중 임의의 하나에 대한 본 명세서에서 기재된 아미노산 서열을 갖는 1, 2, 3, 또는 4개의 VH

프레임워크 영역 (FR)을 포함한다. 특정 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 본 명세서에서 기재된 항체 (예를 들면, Hum231#1 Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161) 중 하나의 FR 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개를 포함한다. 특정한 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 면역특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 인간 프레임워크 영역이거나 인간 프레임워크 영역으로부터 유도되는 프레임워크 영역 (예를 들면, VL 도메인 및/또는 VH 도메인의 프레임워크 영역)을 포함한다. 인간 프레임워크 영역의 비-제한적인 예 당해 기술, 예를 들면, 참고 Kabat EA 등, (1991) 상기)에서 기재된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체는 영장류 (예를 들면, 비-인간 영장류) 프레임워크 영역이거나 영장류 (예를 들면, 비-인간 영장류) 프레임워크 영역으로부터 유도된 프레임워크 영역 (예를 들면, VL 도메인 및/또는 VH 도메인의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0652] 예를 들면, 전형적으로 설치류 기원 (예를 들면, 마우스 또는 랫트)의 항원-특이적 비-인간 항체로부터의 CDR은, 상동성 인간 또는 비-인간 영장류 수용체 프레임워크 상에 그라프팅된다. 일 구현예에서, 비-인간 영장류 수용체 프레임워크는 구대륙 유인원으로부터 유래된다. 특정한 구현예에서, 구대륙 유인원 수용체 프레임워크는 *팬 트로글로다이테스*, *팬 페니스쿠스* 또는 *고릴라 고릴라*로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 비-인간 영장류 수용체 프레임워크는 침팬지 *팬 트로글로다이테스*로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 비-인간 영장류 수용체 프레임워크는 구대륙 원숭이 수용체 프레임워크. 특정한 구현예에서, 구대륙 원숭이 수용체 프레임워크는 속 *마카카*속으로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 비-인간 영장류 수용체 프레임워크는 사이노몰구스 원숭이 *마카카*속 *사이노몰구스*로부터 유도된다. 비-인간 영장류 프레임워크 서열은 하기에서 기재되어 있다: U.S. 특허 출원 공개 No. US 2005/0208625.

[0653] 특정 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 상기 표 3에서 제시된 항체 중 임의의 하나에 대한 본 명세서에서 기재된 아미노산 서열을 갖는 1, 2 또는 그 초과 개의 VL 프레임워크 영역 (FR)을 포함한다. 일부 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 표 4에서 제시된 항체 중 임의의 하나에 대한 본 명세서에서 기재된 아미노산 서열을 갖는 1, 2 또는 그 초과 개의 VH 프레임워크 영역 (FR)을 포함한다. 특정한 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, *상기*와 동일한 표 3에서 제시된 항체 중 임의의 하나에 대한 본 명세서에서 기재된 아미노산 서열을 갖는 1, 2 또는 그 초과 개의 VL 프레임워크 영역, 및 상기 표 4에서 제시된 항체에 대한 본 명세서에서 기재된 아미노산 서열을 갖는 1, 2 또는 그 초과 개의 VH 프레임워크 영역을 포함한다.

[0654] 특정 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 202, 207, 208, 400-411, 413-416, 418-421, 423-448, 450-452, 454-464, 467-477, 481-486, 488-513, 또는 515-518 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인의 프레임워크 영역 및/또는 서열식별번호: 201, 206, 215, 217-234, 236-256, 258, 259, 261-265, 267, 268, 271-273, 276, 277, 280, 281, 283-285, 287, 288, 290, 291, 294, 296-299, 301, 304-306, 308, 313-316, 319, 320, 322-325, 327, 328, 333, 336, 338-340, 342, 343, 345, 350, 354-356, 358-360, 362-368, 380, 384, 또는 387 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인의 프레임워크 영역. 특정 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: 서열식별번호: 202, 207, 208, 400-411, 413-416, 418-421, 423-448, 450-464, 467-477, 481-486, 488-513, 또는 515-519 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인의 프레임워크 영역 및/또는 c 서열식별번호: 201, 206, 215, 217-234, 236-256, 258, 259, 261-265, 267, 268, 270-273, 276, 277, 280, 281, 283-285, 287, 288, 290, 291, 294, 296-299, 301, 304-306, 308, 313-316, 319, 320, 322-325, 327, 328, 333, 336, 338-340, 342, 343, 345, 350, 354-356, 358-360, 또는 362-368 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인의 프레임워크 영역. 일부 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 하기를 포함한다: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그 초과 개의 아미노산 돌연변이 (예를 들면, 아미노산 치환, 예컨대 보존적 아미노산 치환)을 갖는 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107 (예를 들면, 서열식별번호: 202, 207, 208, 400-411, 413-416, 418-421, 423-448, 450-452, 454-464, 467-477, 481-486, 488-513, 또는 515-518) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역 및/또는 본 명세서에서 기재된 항체,

예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107 (예를 들면, 서열식별번호: 201, 206, 215, 217-234, 236-256, 258, 259, 261-265, 267, 268, 271-273, 276, 277, 280, 281, 283-285, 287, 288, 290, 291, 294, 296-299, 301, 304-306, 308, 313-316, 319, 320, 322-325, 327, 328, 333, 336, 338-340, 342, 343, 345, 350, 354-356, 358-360, 362-368, 380, 384, 또는 387) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인의 프레임워크 영역. 일부 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 하기를 포함한다: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그 초과 개의 아미노산 돌연변이 (예를 들면, 아미노산 치환, 예컨대 보존적 아미노산 치환)을 갖는 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 서열식별번호: 202, 207, 208, 400-411, 413-416, 418-421, 423-448, 450-464, 467-477, 481-486, 488-513, 또는 515-519) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역 및/또는 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 서열식별번호: 201, 206, 215, 217-234, 236-256, 258, 259, 261-265, 267, 268, 270-273, 276, 277, 280, 281, 283-285, 287, 288, 290, 291, 294, 296-299, 301, 304-306, 308, 313-316, 319, 320, 322-325, 327, 328, 333, 336, 338-340, 342, 343, 345, 350, 354-356, 358-360, 또는 362-368) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인의 프레임워크 영역. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 하기를 포함한다: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그 초과 개의 아미노산 돌연변이 (예를 들면, 아미노산 치환, 예컨대 보존적 아미노산 치환)을 갖는 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, pab2161 (예를 들면, 서열식별번호: 201, 203, 206, 또는 215-389) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역 및/또는 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 서열식별번호: 201, 203, 206, 또는 215-389) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인의 프레임워크 영역. 일부 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 하기를 포함한다: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그 초과 개의 아미노산 돌연변이 (예를 들면, 아미노산 치환, 예컨대 보존적 아미노산 치환)을 갖는 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 서열식별번호: 202, 207, 208, 400-411, 413-416, 418-421, 423-448, 450-452, 454-464, 467-477, 481-486, 488-513, 또는 515-518) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역 및/또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그 초과 개의 아미노산 돌연변이 (예를 들면, 아미노산 치환, 예컨대 보존적 아미노산 치환)을 갖는 서열식별번호: 201, 203, 206, 또는 215-389의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역. 일부 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 하기를 포함한다: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그 초과 개의 아미노산 돌연변이 (예를 들면, 아미노산 치환, 예컨대 보존적 아미노산 치환)을 갖는 본 명세서에서 기재된 항체, 예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 서열식별번호: 202, 207, 208, 400-411, 413-416, 418-421, 423-448, 450-464, 467-477, 481-486, 488-513, 또는 515-519) 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역 및/또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그 초과 개의 아미노산 돌연변이 (예를 들면, 아미노산 치환, 예컨대 보존적 아미노산 치환)을 갖는 서열식별번호: 201, 203, 206, 또는 215-389의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역.

- [0655] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 위의 표 3에 있는 본 명세서에서 기재된 VL 프레임워크 영역에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 프레임워크 영역 (FR)을 포함한다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 예 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 프레임워크 영역 (FR)을 포함한다. 본 상기의 표 4에 있는 본 명세서에서 기재된 VH 프레임워크 영역. 일부 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 상기의 표 4에 있는 본 명세서에서 기재된 VH 프레임워크 영역에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 프레임워크 영역 (FR), 및 위의 표 3에 있는 본 명세서에서 기재된 VH 프레임워크 영역에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 프레임워크 영역 (FR)을 포함한다.
- [0656] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 표 3에서 제시됨)에 대한 본 명세서에서 기재된 VL 프레임워크 영역에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 프레임워크 영역 (FR)을 포함한다. 일부 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은, 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 표 4에서 제시됨)에 대한 본 명세서에서 기재된 VH 프레임워크 영역에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 프레임워크 영역 (FR)을 포함한다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: (i) Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 표 3에서 제시됨)에 대한 본 명세서에서 기재된 VL 프레임워크 영역에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 프레임워크 영역 (FR); 및 (ii) Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 표 4에서 제시됨)에 대한 본 명세서에서 기재된 VH 프레임워크 영역에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 프레임워크 영역 (FR).
- [0657] 2개의 서열 (예를 들면, 아미노산 서열 또는 핵산 서열) 사이의 동일성 퍼센트의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 또한 달성될 수 있다. 2개의 서열의 비교를 위해 이용된 수학적 알고리즘의 구체적이고 비-제한적인 예는 (아래에서와 같이 변형된 Karlin S & Altschul SF (1990) PNAS 87: 2264-2268; Karlin S & Altschul SF (1993) PNAS 90: 5873-5877)의 알고리즘이다. 그와 같은 알고리즘은 하기에 편입되어 있다: Altschul SF 등, (1990) J Mol Biol 215: 403의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램. BLAST 뉴클레오타이드 연구는 NBLAST 뉴클레오타이드 프로그램 파라미터 세트(예를 들면, 스코어=100, 단어길이=12)로 수행되어 본 명세서에 기재된 핵산 분자에 대한 뉴클레오타이드 서열 상동성을 얻을 수 있다. BLAST 단백질 연구는 XBLAST 프로그램 파라미터 세트(예를 들면, 스코어 50, 단어길이=3)로 수행되어 본 명세서에 기재된 단백질 분자에 대한 아미노산 서열 상동성을 얻을 수 있다. 비교용 갭핑된 정렬을 얻기 위해, 갭핑된 BLAST는 하기에 기재된 바와 같이 이용될 수 있다: Altschul SF 등, (1997) Nuc Acids Res 25: 3389 3402. 대안적으로, PSI BLAST가 사용되어 분자 (*Id.*) 사이의 원연 관계를 탐지하는 반복된 연구를 수행할 수 있다. BLAST, 갭핑된 BLAST, 및 PSI Blast 프로그램을 이용할 때, 각 프로그램 (예를 들면, of XBLAST 및 NBLAST의) 각 프로그램의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다 (참고, 예를 들면, 범세계통신망, ncbi.nlm.nih.gov의 미국 국립생물공학정보센터 (NCBI)). 서열의 비교에 이용된 수학적 알고리즘의 또 다른 구체적이고 비-제한적인 예는 Myers 및 Miller, 1988, CABIOS 4:11 17의 알고리즘이다. 그와 같은 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)에 편입되어 있다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 ALIGN 프로그램을 이용할 때, PAM120 중량 잔기 표, 12의 갭 길이 페널티, 및 4의 갭 페널티가 사용될 수 있다.

- [0658] 2개의 서열 사이의 동일성 퍼센트는 허용 갭이 있거나 없이 상기에서 기재된 것들과 유사한 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 동일성 퍼센트를 계산할 때, 전형적으로 단지 정확한 일치이 카운트될 수 있다.
- [0659] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 항체 Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, Hum231#1, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 (예를 들면, 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208, 또는 400-518 또는 서열식별번호:519) 중 임의의 하나의 VL 도메인의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 항체 Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, Hum231#1, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161, (예를 들면, 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208, 또는 400-518 또는 서열식별번호:519) 중 임의의 하나의 VL 도메인의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 도메인을 포함한다, 여기서 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 표 1 및/또는 표 2에서 제시된 항체의 CDR (예를 들면, VL CDR)와 동일한 CDR (예를 들면, VL CDR)을 포함한다 (예를 들면, CDR은 표 1 및/또는 2의 명칭이 언급된 특정한 항체의 CDR과 동일하다).
- [0660] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208, 및 400-518로 구성된 군으로부터 선택된 프레임워크 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 프레임워크 영역을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 519의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 프레임워크 영역을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 표 1에서 제시된 VL 항체의 CDR (예를 들면, 표 1의 하나의 행에서 VL CDR)와 동일한 VL CDR을 포함한다.
- [0661] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 201, 203, 206, 또는 215-389의 VH 도메인의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 201, 203, 206, 또는 215-389의 VH 도메인의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 표 1 및/또는 표 2에서 제시된 항체의 CDR (예를 들면, VL CDR)와 동일한 CDR (예를 들면, VL CDR)을 포함한다 (예를 들면, CDR은 표 1 및/또는 2에서 명칭이 언급된 특정한 명명된 항체의 CDR과 동일하다).
- [0662] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 201, 203, 206, 및 215-389의 군으로부터 선택된 프레임워크 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 프레임워크 영역을 포함하는 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 와 동일한 VH CDR을 포함한다 표 2에서 제시된 항체의 VH CDR (예를 들면, 표 2의 하나의 행에 있는 VH CDR).
- [0663] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: (i) 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208, 및 400-518로 구성된 군으로부터 선택된 VL 도메인의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 도메인; 및 (ii) 서열식별번호: 201, 203, 206, 또는 215-389의 VH 도메인의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 도메인. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: (i) 서열식별번호: 519의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 도메인; 및 (ii) 서열식별번호: 304의 VH 도메인의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 도메인. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 (i) 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208, 및 400-518로 구성된 군으로부터 선택된 VL 도메인의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 도메인; 및 (ii) 서열식별번호: 201,

203, 206, 및 215-389의 군으로부터 선택된 VH 도메인의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 표 1 및/또는 표 2에서 제시된 항체의 CDR (예를 들면, VL CDR)와 동일한 CDR (예를 들면, VL CDR)을 포함한다 (예를 들면, CDR은 표 1 및/또는 2의 명칭이 언급된 특정한 항체의 CDR과 동일하다). 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 (i) 서열식별번호:519의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 도메인; 및 (ii) 서열식별번호:304의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 표 1 및/또는 표 2에서 제시된 항체의 CDR (예를 들면, VL CDR)와 동일한 CDR (예를 들면, VL CDR)을 포함한다 (예를 들면, CDR은 표 1 및/또는 2의 명칭이 언급된 특정한 항체의 CDR과 동일하다).

[0664] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은 하기를 포함한다: (i) 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 및 208로 구성된 군으로부터 선택된 프레임워크 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VL 프레임워크 영역을 포함하는 VL 도메인; 및 (ii) 서열식별번호: 201, 203, 206, 및 215-389의 군으로부터 선택된 프레임워크 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 프레임워크 영역을 포함하는 VH 도메인. 특정 구현예에서, 항체는 표 3에서 제시된 항체의 VL CDR과 동일한 VL CDR 및/또는 표 4에서 제시된 항체의 VH CDR과 동일한 VH CDR을 포함한다.

[0665] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 201, 203, 206, 및 215-389의 군으로부터 선택된 VH 도메인의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 201, 203, 206, 및 215-389의 군으로부터 선택된 VH 도메인의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 도메인을 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 항원-결합 단편은 표 1 및/또는 표 2에서 제시된 항체의 CDR (예를 들면, VL CDR)와 동일한 CDR (예를 들면, VL CDR)을 포함한다 (예를 들면, CDR은 표 1 및/또는 2에서 언급된 특정한 항체의 CDR과 동일하다).

[0666] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 서열식별번호: 201, 203, 206, 및 215-389의 군으로부터 선택된 프레임워크 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 VH 프레임워크 영역을 포함하는 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 표 2에서 제시된 항체의 VH CDR (예를 들면, 표 2의 하나의 행에 있는 VH CDR)와 동일한 VH CDR을 포함한다.

[0667] 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 기재된 항체 (예를 들면, 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107), 또는 항체 pab2159, pab2160, pab2161, 또는 Hum231#2w와 동일한 G1TR의 동일 또는 중첩 에피토프 (예를 들면, 인간 G1TR의 에피토프)에 결합하는 항체가 본 명세서에서 제공된다. 특정 구현예에서, 항체의 에피토프는, 예를 들면, NMR 분광학, X-선 회절 결정학 연구, ELISA 검정, 질량 분광분석법 (예를 들면, 액체 크로마토그래피 전기분무 질량 분광분석법)과 커플링된 수소/중수소 교환, 어레이-기반 올리고-펩타이드 스캐닝 검정, 및/또는 돌연변이유발 맵핑 (예를 들면, 부위 지향적 돌연변이유발 맵핑)에 의해 결정될 수 있다. X-선 결정학에 대해, 결정화는 당해 기술에서 공지된 방법 중 임의의 것 (예를 들면, Gieg? R 등, (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1-23; Chayen NE (1997) Structure 5: 1269-1274; McPherson A (1976) J Biol Chem 251: 6300-6303)을 사용하여 달성될 수 있다. 항체:항원 결정은 잘 알려진 X-선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있고 하기를 사용하여 정제될 수 있다: 컴퓨터 소프트웨어 예컨대 X-PLOR (Yale University, 1992, Molecular Simulations, Inc. 분배; 참고 예를 들면 Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW 등.; U.S. 특허 출원 번호 2004/0014194), 및 BUSTER (Bricogne G (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P 등, (2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10): 1316-1323). 돌연변이유발 맵핑 연구는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 참고, 예를 들면, 상기의 Champe M 등, (1995) 및 상기의 Cunningham BC & Wells JA (1989) (알라닌 스캐닝 돌연변이유발 기술을 포함하는 돌연변이유발 기술의 설명에 대한 것). 특정한 구현예에서, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 에피

토프는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 연구, 예컨대 아래의 섹션 6에서 기재된 것으로 사용하여 결정된다. 또한, 동일하거나 중첩되는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)의 에피토프를 인식하고 그것에 결합하는 항체는 예를 들면, 또 다른 항체의 표적 항원과의 블록 결합에 대한 하나의 항체의 능력, 즉, 경쟁적 결합 검정을 보여줌으로써 일상적인 기술 예컨대 면역검정을 사용하여 확인될 수 있다. 경쟁 결합 검정은 또한, 2개의 항체가 에피토프에 대한 유사한 결합 특이성을 갖는 지를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 경쟁적 결합은, 시험 하의 면역글로불린이 참조 항체의 공통의 항원, 예컨대 G1TR에의 특이적 결합을 억제하는 검정에서 결정될 수 있다. 수많은 유형의 경쟁적 결합 검정은 아래의 예로서 공지되어 있다.: 고상 직접 또는 간접적 방사선면역검정 (RIA), 고상 직접 또는 간접적 효소 면역검정 (EIA), 샌드위치 경쟁 검정 (참고 Stahli C 등, (1983) *Methods Enzymol* 9: 242-253); 고상 직접적인 바이오틴-아비딘 EIA (참고 Kirkland TN 등, (1986) *J Immunol* 137: 3614-9); 고상 직접적인 표지된 검정, 고상 직접적인 표지된 샌드위치 검정 (참고 Harlow E & Lane D, (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press); I-125 표지를 사용하는 고상 직접적인 표지 RIA (참고 Morel GA 등, (1988) *Mol Immunol* 25(1): 7-15); 고상 직접적인 바이오틴-아비딘 EIA (Cheung RC 등, (1990) *Virology* 176: 546-52); 및 직접적인 표지된 RIA. (Moldenhauer G 등, (1990) *Scand J Immunol* 32: 77-82). 전형적으로, 그와 같은 검정은 비표지된 시험 면역글로불린 및 표지된 언급 면역글로불린 중 하나를 보유하는 단단한 표면 또는 세포에 결합된 정제된 항원 (예를 들면, G1TR 예컨대 인간 G1TR)의 사용을 수반한다. 경쟁적 저해는 시험 면역글로불린의 존재에서 단단한 표면 또는 세포에 결합된 표지의 양을 결정하여 측정될 수 있다. 보통 시험 면역글로불린은 과잉으로 존재한다. 보통, 경쟁 항체가 과잉으로 존재할 때, 참조 항체의 공통의 항원과의 특이적 결합을 적어도 50-55%, 55-60%, 60-65%, 65-70% 70-75% 이상까지 억제할 것이다. 경쟁 결합 검정은 표지된 항원 또는 표지된 항체를 사용하는 다수의 상이한 포맷으로 구성될 수 있다. 이러한 검정형 공통의 버전에서, 항원은 96-웰 플레이트 상에 고정된다. 그 다음 표지된 항체의 항원과의 결합을 차단하는 비표지된 항체의 능력은 방사성 또는 효소 라벨을 사용하여 특정된다. For further 세부사항 참고, 예를 들면, Wagener C 등, (1983) *J Immunol* 130: 2308-2315; Wagener C 등, (1984) *J Immunol Methods* 68: 269-274; Kuroki M 등, (1990) *Cancer Res* 50: 4872-4879; Kuroki M 등, (1992) *Immunol Invest* 21: 523-538; Kuroki M 등, (1992) *Hybridoma* 11: 391-407 and *Antibodies: A Laboratory Manual*, Ed Harlow E & Lane D editors *supra*, pp. 386-389.

[0668] 일 구현예에서, 경쟁 검정은 표면 플라즈몬 공명 (BIAcore®)를 사용하여, 예를 들면, Abdiche YN 등, (2009) *Analytical Biochem* 386: 172-180에 의해 기재된 것과 같은 '직렬 방식으로'에 의해 수행되고, 이로써 G1TR 항원은 칩 표면 상에 고정되고, 예를 들면, 그 다음 CM5 센서 칩 및 항-G1TR 항체는 칩 상에서 수행된다. 항체가 본 명세서에서 기재된 항-G1TR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편과 경쟁하는 지를 결정하기 위해, 항-G1TR 항체는 먼저 칩 표면 상에서 런오버(run over)되어 포화를 달성하고 그 다음 잠재적인, 경쟁 항체가 부가된다. 그 다음 경쟁 항체의 결합은 비-경쟁적 대조군에 대해 결정 및 정량화될 수 있다.

[0669] 특정 측면에서, 경쟁 결합 검정은, 항체가 예를 들면 용량 의존 방식으로 또 다른 항체에 의해 경쟁적으로 차단되는 지를 결정하기 위해 사용될 수 있고, 예를 들면, 항체는, 2개의 항체가 표지된 항원 또는 표지된 항체를 사용하여 모든 수의 상이한 포맷으로 구성될 수 있는 경쟁 결합 검정 예컨대 경쟁 ELISA 검정에서 동일한 또는 입체적으로 중첩 에피토프를 인식할 때 참조 항체와 본질적으로 동일한 에피토프, 또는 중첩 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 본 명세서에서 기재된 항체 (예를 들면, 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, pab2161, 또는 Hum231#2w), 또는 키메라성 또는 Fab 항체 thereof, 또는 항체 comprising VH CDR 및 VL CDR of an 본 명세서에서 기재된 항체 (예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, pab2161, 또는 Hum231#2w)과의 경쟁 결합 검정에서 시험될 수 있다.

[0670] 또 다른 측면에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 결합하기 위해 (예를 들면, 용량 의존 방식으로) 본 명세서에서 기재된 항체 (예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107), 또는 항체 pab2159, pab2160, pab2161, 또는 Hum231#2w와 경쟁하는 항체가 본 명세서에서 제공된다 (당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본 명세서에서 기재된 검정 (예를 들면, ELISA 경쟁적 검정 또는 표면 플라즈몬 공명)을 사용하여 결정됨). 또 다른 측면에서, 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본

명세서에서 기재된 검정 (예를 들면, ELISA 경쟁적 검정, 또는 서스펜션 어레이 또는 표면 플라즈몬 공명 검정, 아래의 실시예 6에서 기재됨)을 사용하여 결정된 바와 같이, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에의 결합으로부터 본 명세서에서 기재된 항체 (예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, pab2161, 또는 Hum231#2w)을(예를 들면, 용량 의존 방식으로) 경쟁적으로 억제하는 항체가 본 명세서에서 제공된다. 특정 구현예에서, 그와 같은 경쟁적으로 차단 항체는 1종 이상의 G1TR 활성을 활성화하고, 유도하거나 향상시킨다. 특정 측면에서, 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본 명세서에서 기재된 검정 (예를 들면, ELISA 경쟁적 검정, 또는 서스펜션 어레이 또는 표면 플라즈몬 공명 검정, 아래의 실시예 6에서 기재됨)을 사용하여 결정된 바와 같이 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 대한 특이적 결합을 위해, (예를 들면, 용량 의존 방식으로) 본 명세서에서 기재된 아미노산 서열을 포함하는 항체 (예를 들면, 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161, 또는 Hum231#2w의 VL 및/또는 VH 아미노산 서열)와 경쟁하는 항체가 본 명세서에서 제공된다.

[0671] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체가 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 결합하기 위해 자가-경쟁하는 것과 동일한 정도로 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하는 항체가 본 명세서에서 제공된다. 일부 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하는 제1 항체가 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 제1 항체는 하기 단계를 포함하는 검정에서 결합을 위해 경쟁한다: (a) 용기에서 G1TR-형질감염된 세포를 비표지된 형태의 제1 항체와 함께 인큐베이팅하는 단계; 및 (b) 용기에서 표지된 형태의 본 명세서에서 기재된 항체를 부가하고 상기 용기에서 상기 세포를 인큐베이팅하는 단계; 및 (c) 표지된 형태의 본 명세서에서 기재된 항체의 상기 세포에의 결합을 검출하는 단계. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하는 제1 항체가 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 경쟁은 80% 초과 (예를 들면, 85%, 90%, 95%, 또는 98%, 또는 80% 내지 85%, 80% 내지 90%, 85% 내지 90%, 또는 85% 내지 95%)까지 상기 제1 항체의 G1TR에의 감소된 결합으로서 나타난다.

[0672] 특정 측면에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 대한 특이적 결합을 위해, 서열식별번호 202, 207, 208, 400-411, 413-416, 418-421, 423-448, 450-452, 454-464, 467-477, 481-486, 488-513, 및 515-518 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인, 및 서열식별번호: 201, 206, 215, 217-234, 236-256, 258, 259, 261-265, 267, 268, 271-273, 276, 277, 280, 281, 283-285, 287, 288, 290, 291, 294, 296-299, 301, 304-306, 308, 313-316, 319, 320, 322-325, 327, 328, 333, 336, 338-340, 342, 343, 350, 354-356, 358-360, 362-368, 380, 384 및 387 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함하는 항체와 (예를 들면, 용량 의존 방식으로) 경쟁하는 항체가 본 명세서에서 제공된다. 특정 측면에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 대한 특이적 결합을 위해, 서열식별번호 202, 207, 208, 400-411, 413-416, 418-421, 423-448, 450-452, 454-464, 467-477, 481-486, 488-513, 및 515-519 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인, 및 서열식별번호: 201, 206, 215, 217-234, 236-256, 258, 259, 261-265, 267, 268, 270-273, 276, 277, 280, 281, 283-285, 287, 288, 290, 291, 294, 296-299, 301, 304-306, 308, 313-316, 319, 320, 322-325, 327, 328, 333, 336, 338-340, 342, 343, 345, 350, 354-356, 358-360, 및 362-368 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함하는 항체와(예를 들면, 용량 의존 방식으로) 경쟁하는 항체가 본 명세서에서 제공된다.

[0673] 특정 측면에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 대한 특이적 결합을 위해, 하기를 포함하는 항체와 (예를 들면, 용량 의존 방식으로) 경쟁하는 항체가 본 명세서에서 제공된다: (i) 표 1에서 열거된 VL 항체의 CDR의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는 VL 도메인; 및 (ii) 표 2에서 열거된 항체의 CDR (예를 들면, 표 1에서 명칭으로 언급된 특정한 항체, 예컨대 231-32-15, Hum231#1, 또는 Hum231#2의 VH CDR)의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하는 VH 도메인.

[0674] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 대한 특이적 결합을 위해, 231-32-15의 VH 및 VL CDR (서열식별번호: 201 및 202)을 포함하는 항체와 (예를 들면, 용량-의존 방식으로) 경쟁하는 항체가 본 명세서에서 제공된다.

[0675] 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 대한 특이적 결합을 위해, 서열식별번호: 202, 207, 208, 400-411, 413-416, 418-421, 423-448, 450-452, 454-464, 467-477, 481-486,

488-513, 및 515-518로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인 및 서열식별번호: 201, 206, 215, 217-234, 236-256, 258, 259, 261-265, 267, 268, 271-273, 276, 277, 280, 281, 283-285, 287, 288, 290, 291, 294, 296-299, 301, 304-306, 308, 313-316, 319, 320, 322-325, 327, 328, 333, 336, 338-340, 342, 343, 345, 350, 354-356, 358-360, 362-368, 380, 384, 및 387 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함하는 항체에 의해 (예를 들면, 용량 의존 방식으로) 경쟁적으로 차단되는 것이다. 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 대한 특이적 결합을 위해, 서열식별번호: 202, 207, 208, 400-411, 413-416, 418-421, 423-448, 450-464, 467-477, 481-486, 488-513, 및 515-519로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인 및 서열식별번호: 201, 206, 215, 217-234, 236-256, 258, 259, 261-265, 267, 268, 270-273, 276, 277, 280, 281, 283-285, 287, 288, 290, 291, 294, 296-299, 301, 304-306, 308, 313-316, 319, 320, 322-325, 327, 328, 333, 336, 338-340, 342, 343, 345, 350, 354-356, 358-360, 및 362-368 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함하는 항체에 의해 (예를 들면, 용량 의존 방식으로) 경쟁적으로 차단되는 것이다.

[0676] 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체는 G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 대한 특이적 결합에 대해 서열식별번호: 207 또는 208의 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인 및 서열식별번호: 206의 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함하는 항체에 의해 경쟁적으로 차단된 것이다.

[0677] 또 다른 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체는 하기를 포함하는 항체에 의해 (예를 들면, 용량 의존 방식으로) 경쟁적으로 차단된 것이다: (i) 표 1에서 열거된 항체의 CDR (예를 들면, 표 1에서의 명칭에 의해 언급된 특정한 항체의 VL CDR)의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는 VL 도메인; 및 (ii) 표 2에서 열거된 항체의 CDR의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하는 VH 도메인.

[0678] 특정 측면에서, G1TR (예를 들면, 인간 G1TR)에 대한 특이적 결합을 위해 본 명세서에서 기재된 아미노산 서열 (참고, 예를 들면, 표 1-4)을 포함하는 항체 (예를 들면, 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, pab2161, 또는 Hum231#2w 중 임의의 하나)의 에피토프와 동일한 에피토프에 면역특이적으로 결합하는 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편이 본 명세서에서 제공된다. 당해 분야의 숙련가에게 공지되거나 본 명세서에서 기재된 검정 (예를 들면, X-선 결정학, ELISA 검정, 등)은, 2개의 항체가 동일한 에피토프에 결합하는 지를 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0679] 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 202, 207, 208, 400-411, 413-416, 418-421, 423-448, 450-452, 454-464, 467-477, 481-486, 488-513, 및 515-518 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인, 및 서열식별번호: 201, 206, 215, 217-234, 236-256, 258, 259, 261-265, 267, 268, 271-273, 276, 277, 280, 281, 283-285, 287, 288, 290, 291, 294, 296-299, 301, 304-306, 308, 313-316, 319, 320, 322-325, 327, 328, 333, 336, 338-340, 342, 343, 345, 350, 354-356, 358-360, 362-368, 380, 384, 및 387) 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인을 포함하는 항체 (예를 들면, 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107 중 임의의 하나)의 에피토프와 동일한 에피토프에 면역특이적으로 결합한다. 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 202, 207, 208, 400-411, 413-416, 418-421, 423-448, 450-464, 467-477, 481-486, 488-513, 및 515-519 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL 도메인, 및 서열식별번호: 201, 206, 215, 217-234, 236-256, 258, 259, 261-265, 267, 268, 270-273, 276, 277, 280, 281, 283-285, 287, 288, 290, 291, 294, 296-299, 301, 304-306, 308, 313-316, 319, 320, 322-325, 327, 328, 333, 336, 338-340, 342, 343, 345, 350, 354-356, 358-360, 및 362-368) 로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH 도메인 항체 (예를 들면, 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, pab2161, 또는 Hum231#2w 중 임의의 하나)의 에피토프와 동일한 에피토프에 면역특이적으로 결합한다.

[0680] 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은 항체 Hum231#1 또는 Hum231#2 (서열식별번호: 206 및 207 또는 서열식별번호: 206 및 208, 각각)의 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 항체

에 의해 결합된 것과 동일한 에피토프, 또는 항체 Hum231#1 또는 Hum231#2 (서열식별번호: 206 및 207 또는 서열식별번호: 206 및 208, 각각)의 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함하는 항체의 에피토프와 중첩되는 에피토프에 면역특이적으로 결합한다.

[0681] 또 다른 특정한 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 하기를 포함하는 항체의 에피토프와 동일한 에피토프에 면역특이적으로 결합한다: (i) 표 1에서 열거된 항체의 CDR (예를 들면, 표 1에서 명칭으로 언급된 특정한 항체의 VL CDR)의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는 VL 도메인 및 (ii) 표 2에서 열거된 항체의 CDR (예를 들면, 표 2의 명칭에 의해 언급된 특정한 항체의 VH CDR)의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하는 VH 도메인.

[0682] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하고 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 대한 결합으로부터 항체 231-32-15, Hum231#1, Hum231#2 또는 Hum231#2w (예를 들면, 용량 의존 방식으로) 경쟁적으로 차단하는 본 명세서에서 기재된 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 경쇄 가변 영역 (VL) 및 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고, 여기서

[0683] (i) 상기 VL은 하기를 포함한다:

[0684] (a) 아미노산 서열 $KSSQSX_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7KX_8YLX_9$ (서열식별번호: 4) 을 포함하는 VL CDR1, 식 중:

[0685] X_1 은 L, A, V, I, P, F 또는 M이고

[0686] X_2 은 L, A, V, I, P, F, M 또는 S이고

[0687] X_3 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0688] X_4 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고

[0689] X_5 은 G, N, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0690] X_6 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0691] X_7 은 Q, G, N, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0692] X_8 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고

[0693] X_9 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 A이고; 그리고/또는

[0694] (b) 아미노산 서열 $X_1ASTRX_2X_3$ (서열식별번호: 5) 을 포함하는 VL CDR2, 식 중:

[0695] X_1 은 W, G, N, Q, S, T, C, Y, F, H 또는 A이고

[0696] X_2 은 E, D 또는 A이고

[0697] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고; 그리고/또는

[0698] (c) 아미노산 서열 $QX_1X_2YX_3X_4PYT$ (서열식별번호: 6) 을 포함하는 VL CDR3, 식 중:

[0699] X_1 은 N, G, Q, S, T, C, W 또는 Y이고

[0700] X_2 은 D, E 또는 Y이고

[0701] X_3 은 S, G, N, Q, T, C, W, Y 또는 A이고

[0702] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, L, 또는 A이고; 그리고 (ii) 상기 VH는 하기를 포함한다:

[0703] (a) 아미노산 서열 $X_1YX_2MX_3$ (서열식별번호: 1) 을 포함하는 VH CDR1, 여기서

[0704] X_1 은 D, E, G 또는 A이고

- [0705] X_2 은 A, V, L, I, P, F, M 또는 Y이고
- [0706] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F 또는 H이고; 그리고/또는
- [0707] (b) 아미노산 서열 $X_1IX_2X_3X_4SGX_5X_6X_7YX_8QKFX_9X_{10}$ (서열식별번호: 2) 을 포함하는 VH CDR2, 여기서
- [0708] X_1 은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고
- [0709] X_2 은 R, K, H, Q 또는 A이고
- [0710] X_3 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I 또는 P이고
- [0711] X_4 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H, 또는 A이고
- [0712] X_5 은 D, E, G 또는 A이고
- [0713] X_6 은 V, A, L, I, P, F, M 또는 T이고
- [0714] X_7 은 T, G, N, Q, S, C, W, Y, V, I, P 또는 A이고
- [0715] X_8 은 N, G, Q, S, T, C, W, Y 또는 A이고
- [0716] X_9 은 K, R, H, Q 또는 A이고
- [0717] X_{10} 은 D, E, G 또는 A이고; 그리고/또는
- [0718] (c) 아미노산 서열 $SGTVRGX_1X_2X_3$ (서열식별번호: 3) 을 포함하는 VH CDR3, 여기서
- [0719] X_1 은 F, A, V, L, I, P, M, Y, W, H 또는 S
- [0720] X_2 은 A, 또는 D이고
- [0721] X_3 은 Y, G, N, Q, S, T, C, W, F, H 또는 V이다.
- [0722] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하고 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 대한 결합으로부터 항체 231-32-15, Hum231#1, Hum231#2 또는 Hum231#2w (예를 들면, 용량 의존 방식으로) 경쟁적으로 차단하는 본 명세서에서 기재된 항체, 또는 그것의 항원-결합 단편은, 경쇄 가변 영역 (VL) 및 중쇄 가변 영역 (VH)을 포함하고, 여기서
- [0723] (i) 상기 VL은 하기를 포함한다:
- [0724] (a) 아미노산 서열 $KSSQSLNSX_1NQKNYLX_2$ (서열식별번호: 10) 을 포함하는 VL CDR1, 여기서
- [0725] X_1 은 G 또는 S이고
- [0726] X_2 은 T 또는 S이고; 그리고/또는
- [0727] (b) 아미노산 서열 WASTRES (서열식별번호: 11) 을 포함하는 VL CDR2; 및/또는
- [0728] (c) 아미노산 서열 QNX_1YSX_2PYT (서열식별번호: 12) 을 포함하는 VL CDR3, 여기서
- [0729] X_1 은 D 또는 E이고
- [0730] X_2 은 Y, F 또는 S이고 및 (ii) 상기 VH는 하기를 포함한다:
- [0731] (a) 아미노산 서열 $X_1YX_2MX_3$ (서열식별번호: 7) 을 포함하는 VH CDR1, 여기서
- [0732] X_1 은 D, E 또는 G이고

- [0733] X_2 은 A 또는 V이고
- [0734] X_3 은 Y 또는 H이고; 그리고/또는
- [0735] (b) 아미노산 서열 $X_1IX_2TX_3SGX_4X_5X_6YNQKFX_7X_8$ (서열식별번호: 8) 을 포함하는 VH CDR2, 여기서
- [0736] X_1 은 V 또는 L이고
- [0737] X_2 은 R, K 또는 Q이고
- [0738] X_3 은 Y 또는 F이고
- [0739] X_4 은 D, E 또는 G이고
- [0740] X_5 은 V 또는 L이고
- [0741] X_6 은 T 또는 S이고
- [0742] X_7 은 K, R 또는 Q이고
- [0743] X_8 은 D, E 또는 G이고; 그리고/또는
- [0744] (c) 아미노산 서열 SGTVRGFAY (서열식별번호: 9) 을 포함하는 VH CDR3.
- [0745] 일부 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체 (예를 들면, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, pab2161, 또는 Hum231#2w) 의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 당해 분야의 숙련가에게 공지되거나 본 명세서에서 기재된 검정에 의해 평가되는 바와 같이 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% 또는 10% 미만까지 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 방지한다. 특정한 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 아래의 실시예 2 (예를 들면, 섹션 6.2.5.2 또는 6.2.5.4, 아래)에서 기재된 검정에 의해 평가되는 바와 같이 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% 또는 10% 미만까지 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 억제한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 1000 ng/ml, 950 ng/ml, 900 ng/ml, 850 ng/ml, 800 ng/ml, 750 ng/ml, 700 ng/ml, 650 ng/ml, 600 ng/ml, 550 ng/ml, 500 ng/ml, 450 ng/ml, 400 ng/ml, 350 ng/ml, 333 ng/ml, 300 ng/ml, 250 ng/ml, 200 ng/ml, 100 ng/ml, 50 ng/ml 또는 10 ng/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% 또는 10% 미만까지 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, GITRL-PE)의, 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에의 결합을 억제한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 1000 ng/ml 내지 750 ng/ml, 1000 ng/ml to 500 ng/ml, 850 ng/ml 내지 500 ng/ml, 750 ng/ml 내지 500 ng/ml, 600 ng/ml 내지 500 ng/ml, 500 ng/ml 내지 400 ng/ml, 400 ng/ml 내지 300 ng/ml, 또는 300 ng/ml 내지 200 ng/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GITR 커

플링된 비드에의 결합에 대해, 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% 또는 10% 미만까지 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, GITRL-PE)의, 비드에 커플링된 GTR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GTR)에의 결합을 억제한다.

[0746] 또 다른 특정한 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 3500 ng/ml, 3400 ng/ml, 3300 ng/ml, 3200 ng/ml, 3100 ng/ml, 3000 ng/ml, 2900 ng/ml, 2800 ng/ml, 2700 ng/ml, 2600 ng/ml, 2500 ng/ml, 2400 ng/ml, 2300 ng/ml, 2200 ng/ml, 2100 ng/ml, 2000 ng/ml, 1900 ng/ml, 1800 ng/ml, 1700 ng/ml, 1600 ng/ml, 1500 ng/ml, 1400 ng/ml, 1300 ng/ml, 1200 ng/ml, 또는 1100 ng/ml 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, GITRL-PE)의, 비드에 커플링된 GTR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GTR)에의 결합을 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% 또는 10% 미만까지 억제한다. 또 다른 특정한 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편은, 3500 ng/ml 내지 3200 ng/ml, 3500 ng/ml 내지 3000ng/ml, 3200 ng/ml 내지 2500 ng/ml, 3000 내지 2200 ng/ml, 2500 ng/ml 내지 1800 ng/ml, 2000 ng/ml 내지 1500 ng/ml, 1700 ng/ml 내지 1200 ng/ml, 또는 1500 ng/ml 내지 1000 ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, GITRL-PE)의, 비드에 커플링된 GTR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GTR)에의 결합을 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% 또는 10% 미만까지 억제한다.

[0747] 특정 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 3000ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GTR (예를 들면, 인간 GTR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에의 결합을 85% 또는 80% 미만까지 예방한다. 특정 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 1000ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GTR (예를 들면, 인간 GTR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에의 결합을 85% 미만, 80% 미만 또는 75% 미만까지 예방한다. 특정 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 333ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GTR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GTR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GTR (예를 들면, 인간 GTR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GTR (예를 들면, 인간 GTR)에의 결합을 70% 미만 또는 65% 미만까지 예방한다. 특정 구현예에서, GTR (예를 들면, 인간 GTR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 111ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어

레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 65% 미만, 60% 미만 또는 55% 미만까지 예방한다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 37ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 40% 미만까지 예방한다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 12ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 미만 20% 미만까지 예방한다.

[0748] 또 다른 구현예에서, 특정 양의 표지된 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL-PE)은, 하기를 포함하는 방법에서 GITR에 결합하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합을 위해 경쟁하는 항체의 존재에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다: (a) 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)을 비드 (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 커플링하는 단계; (b) 웰에서 제1 기간 (예를 들면, 30 분, 60 분, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간 또는 3 시간) 동안 40 비드/ μ l의 농도의 GITR 커플링된 비드를 3000ng/ml, 2500ng/ml, 2000ng/ml, 1500ng/ml, 1000ng/ml, 750ng/ml, 500ng/ml, 250ng/ml, 100ng/ml, 50ng/ml 또는 10ng/ml의 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합하는 항체 또는 경쟁 항체와 함께 인큐베이팅하는 단계로서, 상기 웰은 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400 또는 1500개의 비드를 함유하는 단계; (c) 표지된 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL-PE)을 상기 웰에 부가하여 표지된 GITRL 및 20 비드/ μ l의 GITR 커플링된 비드의 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM (특정한 구현예에서, 0.5nM)의 최종 농도를 얻고, 제2 기간 (예를 들면, 30 분, 1 시간, 1.5 시간, 2 시간, 2.5 시간 또는 3 시간) 동안 인큐베이팅하는 단계; 및 (d) 예를 들면, 서스펜션 어레이 검정 예컨대 Luminex® 200 시스템에서, GITR 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL를 검출하는 단계. 특정한 구현예에서, 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합하는 항체 또는 경쟁 항체의 존재에서 GITR 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL의 양은 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합하는 항체 또는 경쟁 항체의 부재에서 GITR 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL의 양에 대해서 결정된다. 특정 구현예에서, 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합하는 항체 또는 경쟁 항체의 부재는, 항체 또는 그것의 항원-결합 단편이 웰에 존재하지 않는다는 것을 의미한다. 다른 구현예에서, 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합하는 항체 또는 경쟁 항체의 부재는, GITR에 결합하지 않는 아이소타입 대조군 항체가 웰에 존재한다는 것을 의미한다. 이들 구현예에 따르면, 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합하는 항체 또는 경쟁 항체의 존재에서 GITR 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL의 양은, 일부 구현예에서, 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합하는 항체 또는 경쟁 항체의 부재에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% 또는 60%, 또는 20% 내지 60%, 30% 내지 50%, 또는 20% 내지 70% of GITR 커플링된 비드에 결합된 표지된 GITRL의 양인 것으로 결정된다.

[0749] 특정 구현예에서, GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%는, 당해 분야의 숙련가에게 공지되거나 본 명세서에서 기재된 검정에 의해 평가되는 바와 같이 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다. 특정한 구현예에서, GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%는, 아래의 실시예 2 (예를 들면, 섹션 6.2.5.2 또는 6.2.5.4, 아래)에서 기재된 검정에 의해 평가되는 바와 같이 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM,

0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%는, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 1000 ng/ml, 950 ng/ml, 900 ng/ml, 850 ng/ml, 800 ng/ml, 750 ng/ml, 700 ng/ml, 650 ng/ml, 600 ng/ml, 550 ng/ml, 500 ng/ml, 450 ng/ml, 400 ng/ml, 350 ng/ml, 333 ng/ml, 300 ng/ml, 250 ng/ml, 200 ng/ml, 100 ng/ml, 50 ng/ml 또는 10 ng/ml의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL (예를 들면, 표지된 인간 GITRL, 예컨대 hGITRL-PE)의 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75%는, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 1.5nM, 1.4nM, 1.3nM, 1.2nM, 1.1nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM 또는 0.1nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해, 3500 ng/ml, 3400 ng/ml, 3300 ng/ml, 3200 ng/ml, 3100 ng/ml, 3000 ng/ml, 2900 ng/ml, 2800 ng/ml, 2700 ng/ml, 2600 ng/ml, 2500 ng/ml, 2400 ng/ml, 2300 ng/ml, 2200 ng/ml, 2100 ng/ml, 2000 ng/ml, 1900 ng/ml, 1800 ng/ml, 1700 ng/ml, 1600 ng/ml, 1500 ng/ml, 1400 ng/ml, 1300 ng/ml, 1200 ng/ml, 또는 1100 ng/ml의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 존재에서 비드 당 9pg/ml, 8pg/ml, 7pg/ml, 6pg/ml, 5pg/ml, 4pg/ml 또는 3pg/ml의 농도에서 비드에 커플링된 GITR (예를 들면, Luminex® 비드에 커플링된 인간 GITR)에 결합한다.

[0750] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 3000ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 15% 초과 또는 20% 초과까지 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 예방하지 않는다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 1000ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 15% 초과, 20% 초과 또는 25% 초과까지 방지하지 않는다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 333ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 30% 초과 또는 35% 초과까지 방지하지 않는다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 111ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에의 결합에 대해 비드 당 5pg/ml의 농도에서 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 35% 초과, 40% 초과 또는 45% 초과까지 방지하지 않는다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서

기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 37ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 비드 당 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에 결합에 대해 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 5pg/ml의 농도에서 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 60% 초과까지 방지하지 않는다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체는, 12ng/ml의 농도에서, 서스펜션 어레이 검정 (예를 들면, Luminex® 200 시스템)에서 비드 당 상기 항-GITR 항체 또는 그것의 항원-결합 단편의 부재에서 5pg/ml/비드의 농도에서 0.5nM의 표지된 GITRL의 GITR 커플링된 비드에 결합에 대해 GITR (예를 들면, 인간 GITR)이 5pg/ml의 농도에서 비드 (예를 들면, Luminex® 비드)에 커플링될 때 0.5nM GITRL (예를 들면, 인간 GITRL)의 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에의 결합을 85% 초과까지 방지하지 않는다.

[0751] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체가 본 명세서에서 제공되고, 150nM, 145nM, 140nM, 135nM, 130nM, 125nM, 120nM, 115nM, 110nM, 105nM 또는 100nM의 농도에서 칩 (예를 들면, CM5 센서 칩) 상에 고정된 GITR (예를 들면, 인간 GITR)는 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만 또는 15% 미만까지 150nM, 145nM, 140nM, 135nM, 130nM, 125nM, 120nM, 115nM, 110nM, 105nM 또는 100nM의 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL의 비-공유 결합된 삼량체)의 칩 상에 고정된 GITR에의 결합을 억제한다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와의 결합과 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체가 본 명세서에서 제공되고, 여기서 상기 경쟁 항체 또는 칩 (예를 들면, CM5 센서 칩) 상에 고정된 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합된 125nM의 농도에서 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합하는 항체는 125nM의 GITRL (예를 들면, 인간 GITRL의 비-공유 결합된 삼량체)의 칩 상에 고정된 GITR에의 결합을 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만 또는 15% 미만까지 억제한다.

[0752] 특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 하기의 해리 속도 상수 (k_{off})로 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다: $8.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $3.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $8.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $3.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $8.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $3.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $8.5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $3.5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $8.5 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $1 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $8.5 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $1 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $8.5 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $5 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, $2.5 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만, 또는 $1 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ 또는 그 미만. 일부 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 하기의 k_{off} 로 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다: $9.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$, $8.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$, $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$, $9.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$, $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$, $9.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$, $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$, $9.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, $9.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, $8.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 내지 $2.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, $8.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, $8.5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 내지 $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. 특정 구현예에서, k_{off} 은 예를 들면, BIAcore® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정된 바와 같이 1가 항체, 예컨대 Fab 단편을 사용하여 결정된다. 다른 구현예에서, k_{off} 은 예를 들면, BIAcore® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정된 바와 같이 2가 항체를 사용하여 결정된다.

특정 구현예에서, k_{off} 은 아래의 섹션 6에서 기재된 검정을 사용하여 결정된다.

[0753]

특정 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 하기의 결합 속도 상수 (k_{on}) 로 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다: 적어도 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $2.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $3.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $2.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $3.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 적어도 $5 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 또는 적어도 $10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. 일부 구현예에서, GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합하기 위해 본 명세서에서 기재된 항체와 경쟁하거나 본 명세서에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는 항체 또는 그것의 단편은, 하기의 k_{on} 로 GITR (예를 들면, 인간 GITR)에 결합한다: $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $3.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $2.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $3.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $3.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 내지 $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. 특정 구현예에서, k_{on} 은 예를 들면, BIAcore® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정된 바와 같이 1가 항체, 예컨대 Fab 단편을 사용하여 결정된다. 다른 구현예에서, k_{on} 은 예를 들면, BIAcore® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정된 바와 같이 2가 항체를 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, k_{on} 은 아래의 섹션 6에서 기재된 검정을 사용하여 결정된다.

[0754]

특정 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 대한 결합을 위하여 본원에서 기재된 항체와 경쟁하거나 또는 본원에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는, 항체 또는 이의 단편은 7 nM, 6nM, 5 nM, 4.5 nM, 4 nM, 3.5 nM, 3 nM, 2.5 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 0.75 nM, 0.5 nM, 0.25 nM, 또는 0.1 nM 미만의 K_D 로 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 결합한다. 일부 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 대한 결합을 위하여 본원에서 기재된 항체와 경쟁하거나 또는 본원에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는, 항체 또는 이의 단편은 약 7nM, 6nM, 5 nM, 4.5 nM, 4 nM, 3.5 nM, 3 nM, 2.5 nM, 2 nM, 1.5 nM, 1 nM, 0.75 nM, 0.5 nM, 0.25 nM, 또는 0.1 nM의 K_D 로 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 결합한다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 대한 결합을 위하여 본원에서 기재된 항체와 경쟁하거나 또는 본원에서 기재된 항체의 동일한 에피토프 또는 중첩 에피토프에 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은 7 nM 내지 4 nM, 7 nM 내지 5 nM, 6 nM 내지 4 nM, 5 nM 내지 3 nM, 5 nM 내지 1 nM, 5 nM 내지 0.5 nM, 4 nM 내지 3 nM, 4 nM 내지 2 nM, 4 nM 내지 1 nM, 4 nM 내지 0.5 nM, 3 nM 내지 2 nM, 3 nM 내지 1 nM, 3 nM 내지 0.5 nM, 2 nM 내지 1 nM, 2 nM 내지 0.5 nM, 3 nM 내지 0.1 nM, 2 nM 내지 0.1 nM, 1 nM 내지 0.1 nM, 또는 0.5 nM 내지 0.1 nM의 K_D 로 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 결합한다. 특정 구현예에서, K_D 는 k_{off}/k_{on} 의 몫으로서 계산되고, k_{on} 및 k_{off} 는, 예를 들어, BIAcore® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정된 바와 같이, 1가 항체, 예컨대 Fab 단편을 이용하여 결정된다. 다른 구현예에서, K_D 는 k_{off}/k_{on} 의 몫으로서 계산되고, k_{on} 및 k_{off} 는, 예를 들어, BIAcore® 표면 플라즈몬 공명 기술에 의해 측정된 바와 같이, 2가 항체, 예컨대 Fab 단편을 이용하여 결정된다. 특이적 구현예에서, K_D 는 섹션 6의 실시예, 아래 (예를 들어, 실시예 2)에서 제시된 바와 같이 결정된다.

[0755]

특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항체의 에피토프는 면역원으로서 사용되어 항체를 생산한다. 참고, 예를 들어, 항체 생산 방법에 대하여 섹션 5.2 아래.

[0756]

특정 측면에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 기재된 항체 또는 이의 단편은 당업자에게 공지된 또는 본원에서 기재된 검정에서 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 대한 컷과 항체 6C8의 결합을 (예를 들어, 용량 의존 방식으로) 저해하지 않는다. 참고, 예를 들어, 컷과 항체 6C8의 설명에 대하여 미국 특허 번호 7,812,135. 특정 구현예에서, 컷과 항체 6C8의 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%,

70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상은, 당업자에게 공지된 또는 본원에서 기재된 검정에서 평가된 바와 같이, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 결합한다. 특이적 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 기재된 항체 또는 이의 단편은, 실시예 6, 아래에 기재된 검정에서 평가된 바와 같이 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 대한 췌과 항체 6C8의 결합을 (예를 들어, 용량 의존 방식으로) 저해하지 않는다. 특정 구현예에서, 췌과 항체 6C8의 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상은, 실시예 6, 아래에 기재된 검정에서 평가된 바와 같이, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 특이적으로 결합하는, 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 결합한다.

[0757] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체는 다중특이적 항체, 예를 들어, 이중특이적 항체일 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체는 이중특이적 항체이고, 여기서 상기 항체는 적어도 2개의 상이한, 전형적으로 비-중첩 에피토프에 대한 특이성을 갖는다. 특정 구현예에서, 이중특이적 항체는 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 대한 특이성을 갖는 본원에서 기재된 항체를 포함하는 1개의 아암, 및 GITR (예를 들어, 인간 GITR)상의 상이한 에피토프 또는 상이한 분자, 예를 들어, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3 또는 OX40상의 에피토프에 대한 특이성을 갖는 항체를 포함하는 제2 아암을 포함한다. 예를 들어, 이중특이적 항체는 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 대한 특이성을 갖는 본원에서 기재된 항체를 포함하는 1개의 아암 및 CTLA-4, 예컨대 트레멜리무맙 (Pfizer), 이필리무맙 (Yervoy[®], Bristol-Meyers Squibb)에 대한 특이성을 갖는 항체, 트레멜리무맙으로서 동일한 에피토프 또는 게다가 중첩 에피토프에 결합하는 항체, 또는 이필리무맙으로서 동일한 에피토프 또는 게다가 중첩 에피토프에 결합하는 항체를 포함하는 제2 아암을 포함할 수 있다.

[0758] 특정 측면에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은 효능제로서 기능한다.

[0759] 특정 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은, 임의의 항체 없이 또는 관련없는 항체 (예를 들어, GITR에 면역특이적으로 결합하지 않는 항체)와 GITRL (예를 들어, 인간 GITRL) 자극의 존재 또는 부재하에 GITR (예를 들어, 인간 GITR) 활성화에 비해, 본원에서 기재된 및/또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이 적어도 약 1.2 배, 1.3 배, 1.4 배, 1.5 배, 2 배, 2.5 배, 3 배, 3.5 배, 4 배, 4.5 배, 5 배, 6 배, 7 배, 8 배, 9 배, 10 배, 15 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 또는 100 배만큼 GITR (예를 들어, 인간 GITR) 활성을 증가시킨다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은, 임의의 항체 없이 또는 관련없는 항체 (예를 들어, GITR에 면역특이적으로 결합하지 않는 항체)와 GITRL (예를 들어, 인간 GITRL) 자극의 존재 또는 부재하에 GITR (예를 들어, 인간 GITR) 활성화에 비해, 본원에서 기재된 및/또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 만큼 GITR (예를 들어, 인간 GITR) 활성을 증가시킨다. GITR (예를 들어, 인간 GITR) 활성화의 비-제한 예는 세포 증식, GITR (예를 들어, 인간 GITR) 신호전달, 세포 생존, 및 사이토카인 생산 (예를 들어, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , 및 IFN- γ)를 포함할 수 있다. 특이적 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은 GITRL (예를 들어, 인간 GITRL)과 함께 GITR (예를 들어, 인간 GITR) 활성을 유도 또는 증가한다. 특정 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은 GITRL (예를 들어, 인간 GITRL)의 부재하에 GITR (예를 들어, 인간 GITR) 활성을 유도, 향상 또는 증가시킨다. 특이적 구현예에서, 항체 또는 항체-결합 단편은 GITR 활성을 유도, 향상, 또는 증가시키고 GITR에 대한 결합으로부터 GITRL을 저해하지 않는다 (예를 들어, 완전히 저해하지 않거나 또는 단지 부분적으로 저해한다). 특이적 구현예에서, GITR 활성화의 증가는 실시예, 아래에 기재된 바와 같이 평가된다.

[0760] 특정 측면에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은 GITR을 발현하는 그리고 GITR 신호전달에 반응하는 세포 (예를 들어, GITR 자극 및 GITR 신호전달에 대한 반응에서 증식하는 세포, 예컨대 T 세포)의 세포성 증식을 유도, 향상, 또는 증가시킨다. 세포 증식 검정은 당해 기술, 예컨대 ³H-티미딘 편입 검정, BrdU 편입 검정 또는 CFSE 검정에서 기재, 예컨대 실시예 3에서 기재되고, 당업자에 의해 쉽게 수행될 수 있다. 특이적 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 T 세포 미토젠 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 자극된 T 세포 (예를 들어, CD4⁺ 또는 CD8⁺ 효과기 T 세포)는 T 세

포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체로 단지 자극된 T 세포에 비해 증가된 세포성 증식을 갖는다. 참고 실시예 3, 아래, GITR에 면역특이적으로 결합하는 본원에서 기재된 항체의 존재하에 T 세포 증식의 증가를 증명.

[0761] 일 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 자극된 $CD8^+$ T 세포는 T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 단지 자극된 T 세포에 비해 증가된 세포성 증식을 갖는다. 또 다른 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 자극된 $CD4^+$ T 세포는 T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 단지 자극된 T 세포에 비해 증가된 세포성 증식을 갖는다. 또 다른 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 자극된 $CD4^+$ T 세포 및 $CD8^+$ T 세포는 T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 단지 자극된 T 세포에 비해 증가된 세포성 증식을 갖는다. 일부 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 자극되지 않는 T 세포는 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 없는 T 세포에 비해 증가된 GITR 활성 및/또는 증가된 NF- κ B 활성을 갖는다.

[0762] 특이적 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은, 임의의 항체 없이 또는 관련없는 항체 (예를 들어, GITR에 면역특이적으로 결합하지 않는 항체)와 GITRL (예를 들어, 인간 GITRL) 자극의 존재 또는 부재하에 GITR (예를 들어, 인간 GITR) 활성에 비해, 본원에서 기재된 또는 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, ^{3} H-티미딘 편입 검정, BrdU 편입 검정 또는 CFSE 검정, 예컨대 실시예 3, 아래에 기재)에 의해 평가된 바와 같이, 적어도 약 1.2 배, 1.3 배, 1.4 배, 1.5 배, 2 배, 2.5 배, 3 배, 3.5 배, 4 배, 4.5 배, 5 배, 6 배, 7 배, 8 배, 9 배, 10 배, 15 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 또는 100 배만큼 세포 증식 (예를 들어, T 세포, 예컨대 CD4 및 CD8 효과기 T 세포)을 증가시킨다. 특이적 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은, 임의의 항체 없이 또는 관련없는 항체 (예를 들어, GITR에 면역특이적으로 결합하지 않는 항체)와 GITRL (예를 들어, 인간 GITRL) 자극의 존재 또는 부재하에 GITR (예를 들어, 인간 GITR) 활성에 비해, 본원에서 기재된 또는 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, ^{3} H-티미딘 편입 검정, BrdU 편입 검정 또는 CFSE 검정, 예컨대 실시예 3, 아래에 기재)에 의해 평가된 바와 같이, 적어도 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 세포 증식 (예를 들어, T 세포, 예컨대 CD4 및 CD8 효과기 T 세포)를 증가시킨다.

[0763] 일부 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 T 세포 미토겐 (예를 들어, 항-CD3 항체 또는 포르볼 에스테르)로 자극된 T 세포 (예를 들어, $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ 효과기 T 세포)는, 본원에서 기재된 또는 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, ^{3} H-티미딘 편입 검정, BrdU 편입 검정 또는 CFSE 검정, 예컨대 실시예 3, 아래에 기재)에 의해 평가된 바와 같이, T 세포 미토겐으로 단지 자극된 T 세포에 비해 적어도 약 1.2 배, 1.3 배, 1.4 배, 1.5 배, 2 배, 2.5 배, 3 배, 3.5 배, 4 배, 4.5 배, 5 배, 6 배, 7 배, 8 배, 9 배, 10 배, 15 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 또는 100 배만큼 증가된 세포성 증식을 갖는다. 일부 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에

면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 자극된 T 세포 (예를 들어, $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ 효과기 T 세포)는, 본원에서 기재된 또는 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, ^3H -티미딘 편입 검정, BrdU 편입 검정 또는 CFSE 검정, 예컨대 실시예 3, 아래에 기재)에 의해 평가된 바와 같이, T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 단지 자극된 T 세포에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 증가된 세포성 증식을 갖는다. 특이적 구현예에서, 세포 증식은 실시예 3, 아래에 기재된 바와 같이 평가된다.

[0764] 특정 측면에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은 세포 (예를 들어, T 세포, 예컨대 $CD4$ 및 $CD8$ 효과기 T 세포)의 생존을 증가시킨다. 특이적 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 자극된 T 세포 (예를 들어, $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ 효과기 T 세포)는 T 세포 미토겐으로 단지 자극된 T 세포에 비해 증가된 생존을 갖는다. 세포 생존 검정은 당해 기술 (예를 들어, 트립판 블루 배제 검정)에서 기재되고 당업자에 의해 쉽게 수행될 수 있다.

[0765] 특이적 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은, 임의의 항체 없이 또는 관련없는 항체 (예를 들어, GITR에 면역특이적으로 결합하지 않는 항체)와 GITRL (예를 들어, 인간 GITRL) 자극의 존재 또는 부재하에 세포 생존에 비해, 본원에서 기재된 또는 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, 트립판 블루 배제 검정)에 의해 평가된 바와 같이, 적어도 약 1.2 배, 1.3 배, 1.4 배, 1.5 배, 2 배, 2.5 배, 3 배, 3.5 배, 4 배, 4.5 배, 5 배, 6 배, 7 배, 8 배, 9 배, 10 배, 15 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 또는 100 배만큼 세포 생존 (예를 들어, T 세포, 예컨대 $CD4$ 및 $CD8$ 효과기 T 세포)을 증가시킨다. 특이적 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은, 임의의 항체 없이 또는 관련없는 항체 (예를 들어, GITR에 면역특이적으로 결합하지 않는 항체)와 GITRL (예를 들어, 인간 GITRL) 자극의 존재 또는 부재하에 세포 생존에 비해, 본원에서 기재된 또는 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, 트립판 블루 배제 검정)에 의해 평가된 바와 같이, 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 세포 생존 (예를 들어, T 세포, 예컨대 $CD4$ 및 $CD8$ 효과기 T 세포)을 증가시킨다.

[0766] 일부 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 T 세포 미토겐 (예를 들어, 항-CD3 항체 또는 포르볼 에스테르)로 자극된 T 세포 (예를 들어, $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ 효과기 T 세포)는, 본원에서 기재된 또는 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, 트립판 블루 배제 검정)에 의해 평가된 바와 같이, T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 단지 자극된 T 세포에 비해 적어도 약 1.2 배, 1.3 배, 1.4 배, 1.5 배, 2 배, 2.5 배, 3 배, 3.5 배, 4 배, 4.5 배, 5 배, 6 배, 7 배, 8 배, 9 배, 10 배, 15 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 또는 100 배만큼 증가된 세포 생존을 갖는다. 일부 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 자극된 T 세포 (예를 들어, $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ 효과기 T 세포)는, 본원에서 기재된 또는 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, 트립판 블루 배제 검정)에 의해 평가된 바와 같이, T 세포 미토겐으로 단지 자극된 T 세포에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 증가된 세포 생존을 갖는다.

[0767] 특정 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은 활성화-유도된 세포 사망으로부터 효과기 T 세포 (예를 들어, $CD4^+$ 및 $CD8^+$ 효과기 T 세포)를 보호한다.

일부 구현예에서, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은 Treg-매개된 억제에 대한 효과기 T 세포 (예를 들어, CD4⁺ 및 CD8⁺ 효과기 T 세포)의 내성을 유도한다.

[0768] 특이적 구현예에서, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은, 임의의 항체 없이 또는 관련없는 항체 (예를 들어, G1TR에 면역특이적으로 결합하지 않는 항체)와 G1TRL (예를 들어, 인간 G1TRL) 자극의 존재 또는 부재하에 사이토카인 생산에 비해, 본원에서 기재된 (참고 실시예, 아래, 예컨대 실시예 3) 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이, 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 사이토카인 생산 (예를 들어, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , 및 IFN- γ)을 유도, 향상, 또는 증가시킨다. 특이적 구현예에서, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편은, 임의의 항체 없이 또는 관련없는 항체 (예를 들어, G1TR에 면역특이적으로 결합하지 않는 항체)와 G1TRL (예를 들어, 인간 G1TRL) 자극의 존재 또는 부재하에 사이토카인 생산에 비해, 본원에서 기재된 (참고 실시예, 아래, 예컨대 실시예 3) 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이, 적어도 약 1.2 배, 1.3 배, 1.4 배, 1.5 배, 2 배, 2.5 배, 3 배, 3.5 배, 4 배, 4.5 배, 5 배, 6 배, 7 배, 8 배, 9 배, 10 배, 15 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 또는 100 배만큼 사이토카인 생산 (예를 들어, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , 및 IFN- γ)을 유도 또는 향상시킨다.

[0769] 특정 구현예에서, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 자극된 T 세포 (예를 들어, CD4⁺ 또는 CD8⁺ 효과기 T 세포)는, 본원에서 기재된 또는 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, ELISA 검정 또는 실시예에서 기재된 바와 같이, 아래)에 의해 평가된 바와 같이, T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 단지 자극된 T 세포에 비해 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%만큼 증가된 사이토카인 생산 (예를 들어, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , 및 IFN- γ)을 갖는다. 일부 구현예에서, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편의 존재하에 T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 자극된 T 세포 (예를 들어, CD4⁺ 또는 CD8⁺ 효과기 T 세포)는, 본원에서 기재된 또는 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, ELISA 검정 또는 실시예에서 기재된 바와 같이, 아래)에 의해 평가된 바와 같이, T 세포 미토겐 또는 T 세포 수용체 복합 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 단지 자극된 T 세포에 비해 적어도 약 1.2 배, 1.3 배, 1.4 배, 1.5 배, 2 배, 2.5 배, 3 배, 3.5 배, 4 배, 4.5 배, 5 배, 6 배, 7 배, 8 배, 9 배, 10 배, 15 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 또는 100 배만큼 증가된 사이토카인 생산 (예를 들어, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , 및 IFN- γ)을 갖는다.

[0770] 특정 구현예에서, 항-G1TR 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 TCR 효능제 (예를 들어, 항-CD3 항체)의 부재하에 G1TR의 활성을 유도, 향상 또는 활성화시킨다. G1TR 활성은 표준적 및 비-표준적 NF- κ B 경로의 활성화 평가로 측정될 수 있다. G1TR 활성은 TRAF 어댑터 매개된 신호전달 경로의 활성화 평가로 측정될 수 있다. TRAF 어댑터는 TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, 및 TRAF5로 이루어진 군으로부터 선택된다. G1TR 활성은 MAPK/ERK 경로 (또한 Ras-Raf-MEK-ERK 경로로 불림)의 활성화 평가로 측정될 수 있다. "TCR 효능제"의 예는, 비제한적으로, T 세포 수용체 복합체 (예를 들어, 항-CD3 항체)를 표적하는 항체 및 인간 백혈구 항원, 예를 들어, MHC 부류 I 및 MHC 부류 II에 결합된 펩타이드를 포함하고, 여기서 상기 펩타이드는 자체로부터 유도되거나, 자체 돌연변이되거나, 또는 병원체 관련된 단백질 (예를 들어, 바이러스 또는 박테리아)이다.

[0771] 항-G1TR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 검출가능한 표지 또는 물질에 융합 또는 콘주게이트될 (예를 들어, 공유 또는 비공유 결합될) 수 있다. 검출가능한 표지 또는 물질의 예는 하기를 포함한다: 효소 라벨, 예컨대, 글루코오스 옥시다제; 방사선동위원소, 예컨대 요오드 (¹²⁵I, ¹²¹I), 탄소 (¹⁴C), 황 (³⁵S), 삼중수소 (³H), 인듐 (¹²¹In), 및 테크네튬 (⁹⁹Tc); 발광성 라벨, 예컨대 루미놀; 및 형광성 라벨, 예컨대 플루오레신 및 로다민, 및 바이오틴. 상기 표지된 항체 또는 항원-결합 단편은 G1TR (예를 들어, 인간 G1TR) 단백질을 검출하는데 사용될

수 있다. 참고, 예를 들어, 섹션 5.4.2, 아래.

[0772] 1.1 항체 생산

[0773] GTR (예를 들어, 인간 GTR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은 항체의 합성을 위해 당해 기술에서 공지된 임의의 방법, 예를 들어, 화학 합성 또는 재조합 발현 기술에 의해 생산될 수 있다. 본원에서 기재된 방법은, 다르게 명시되지 않는 한, 분자 생물학, 미생물학, 유전적 분석, 재조합 DNA, 유기 화학, 생화학, PCR, 올리고뉴클레오타이드 합성 및 변형, 핵산 하이브리드화, 및 당업계내의 관련된 분야에서 종래의 기술을 이용한다. 이들 기술은, 예를 들어, 본원에서 인용된 참조문헌에서 기재되고 그 문헌에서 충분히 설명된다. 참고, 예를 들어, Maniatis T 등, (1982) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook J 등, (1989), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook J 등, (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel FM 등, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons (1987 and annual updates); *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons (1987 and annual updates) Gait (ed.) (1984) *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press; Eckstein (ed.) (1991) *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, IRL Press; Birren B 등, (eds.) (1999) *Genome Analysis: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

[0774] 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항체는, 예를 들어, 합성, DNA 서열의 유전공학을 통해 창출을 포함하는 임의의 수단에 의해 제조된, 발현된, 창출된 또는 단리된 항체 (예를 들어, 재조합 항체)이다. 특정 구현예에서, 상기 항체는 동물 또는 포유동물 (예를 들어, 인간) 생체내의 항체 생식계열 레퍼토리 내에서 자연적으로 존재하지 않는 서열 (예를 들어, DNA 서열 또는 아미노산 서열)을 포함한다.

[0775] 특정 측면에서, 본원에서 기재된 세포 또는 숙주 세포의 배양을 포함하는 GTR (예를 들어, 인간 GTR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제조 방법이 본원에서 제공된다. 특정 측면에서, 본원에서 기재된 세포 또는 숙주 세포 (예를 들어, 본원에서 기재된 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포 또는 숙주 세포)를 이용하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 발현 (예를 들어, 재조합으로 발현)을 포함하는 GTR (예를 들어, 인간 GTR)에 면역특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제조 방법이 본원에서 제공된다. 특정 구현예에서, 세포는 단리된 세포이다. 특정 구현예에서, 외인성 폴리뉴클레오타이드는 세포 속에 도입되고 있다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 추가로 세포 또는 숙주 세포로부터 수득된 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 정제 단계를 포함한다.

[0776] 폴리클로날 항체의 생산 방법은 당해 기술에 공지되어 있다 (참고, 예를 들어, Chapter 11 in: *Short Protocols in Molecular Biology*, (2002) 5th Ed., Ausubel FM 등, eds., John Wiley and Sons, New York).

[0777] 모노클로날 항체는 하이브리도마, 재조합, 및 파아지 디스플레이 기술, 또는 이들의 조합의 이용을 포함하는 당해 기술에서 공지된 광범위한 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 모노클로날 항체는 당해 기술에서 공지된 것들 및, 예를 들어, Harlow E & Lane D, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling GJ 등, : *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563 681 (Elsevier, N.Y., 1981)에 교시된 것을 포함하는 하이브리도마 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "모노클로날 항체"는 비제한적으로 하이브리도마 기술을 통해 생산된 항체이다. 예를 들어, 모노클로날 항체는 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편, 예를 들어, 상기 항체의 경쇄 및/또는 중사슬을 외인성으로 발현하는 숙주 세포로부터 재조합으로 생산될 수 있다.

[0778] 특이적 구현예에서, "모노클로날 항체"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 단일 세포 (예를 들어, 재조합 항체를 생산하는 하이브리도마 또는 숙주 세포)에 의해 생산된 항체이고, 여기서 상기 항체는, 예를 들어, 당해 기술에서 또는 본원에서 제공된 실시예에서 공지된 ELISA 또는 다른 항원-결합 또는 경쟁적 결합 검정에 의해 결정된 바와 같이 GTR (예를 들어, 인간 GTR)에 면역특이적으로 결합한다. 특정 구현예에서, 모노클로날 항체는 키메라 항체 또는 인간화된 항체일 수 있다. 특정 구현예에서, 모노클로날 항체는 1가 항체 또는 다가 (예를 들어, 2가) 항체이다. 특정 구현예에서, 모노클로날 항체는 단일특이적 또는 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체)이다. 본원에서 기재된 모노클로날 항체는, 예를 들어, Kohler G & Milstein C (1975) *Nature* 256: 495에 기재된 바와 같은 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나 또는, 예를 들어, 본원에서 기재된 바와 같은 기술을 이용하여 예를 들어 파아지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 클론 세포주 및 그에 의해 발현된 모노클로날 항체의 다른 제조 방법은 당해 기술에서 잘 알려진 (참고, 예를 들어, Chapter 11 in: *Short Protocols in Molecular Biology*, (2002) 5th Ed., Ausubel FM 등, *supra*).

- [0779] 하이브리도마 기술을 이용하는 특이적 항체의 생산 및 스크리닝 방법은 일상적이고 당해 기술에서 잘 알려진다. 예를 들어, 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적절한 숙주 동물, 예컨대 양, 염소, 토끼, 랫트, 햄스터 또는 마카크 원숭이는 면역화에 사용된 단백질 (예를 들어, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR))에 특이적으로 결합할 항체를 생산하는 또는 생산할 수 있는 림프구를 유인하기 위해 면역화된다. 대안적으로, 림프구는 시험관내 면역화될 수 있다. 림프구는 그 다음 적합한 용제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 골수종 세포와 융합되어, 하이브리도마 세포를 형성한다 (Goding JW (Ed), Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)). 추가로, RIMMS (반복적인 면역화 다중 부위) 기술은 동물을 면역화하는데 사용될 수 있다 (Kilpatrick KE 등, (1997) Hybridoma 16:381-9, 그 전체가 참조로 편입됨).
- [0780] 일부 구현예에서, 마우스 (또는 다른 동물, 예컨대 랫트, 원숭이, 당나귀, 돼지, 양, 햄스터, 또는 개)는 항원 (예를 들어, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR))으로 면역화될 수 있고 일단 면역 반응이 검출되면, 예를 들어, 항원에 특이적인 항체는 마우스 혈청에서 검출되고, 마우스 비장은 수확되고 비장세포는 분리된다. 비장세포는 그 다음 임의의 적합한 골수종 세포, 예를 들어 American Type Culture Collection (ATCC®) (Manassas, VA)로부터 이용가능한 세포주 SP20으로부터 세포에 잘 알려진 기술에 의해 융합된다. 하이브리도마는 제한된 회색에 의해 선택 및 클로닝된다. 특정 구현예에서, 면역화된 마우스의 림프절은 수확되고 NS0 골수종 세포와 융합된다.
- [0781] 상기 제조된 하이브리도마 세포는 비융합된, 친계 골수종 세포의 성장 또는 생존을 저해하는 하나 이상의 물질을 바람직하게는 함유하는 적합한 배양 배지에서 파종 및 성장된다. 예를 들어, 친계 골수종 세포는 효소 하이포잔틴 구아닌 포스포리보실 전달효소 (HGPRT 또는 HPRT)가 결핍되면, 하이브리도마용 배양 배지는 전형적으로 하이포잔틴, 아미노프테린, 및 티미딘 (HAT 배지)를 포함할 것이고, 상기 물질은 HGPRT-부족 세포의 성장을 예방한다.
- [0782] 특정 구현예는, 효율적으로 융합시키고, 선택된 항체-생산 세포에 의해 항체의 안정한 높은-수준 생산을 지지하고, 그리고 배지 예컨대 HAT 배지에 민감성인 골수종 세포를 사용한다. 이들 중에서 골수종 세포주는 쥐 골수종 주, 예컨대 NS0 세포주 또는 Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, CA, USA로부터 이용가능한 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양으로부터 유도된 것, 및 American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA로부터 이용가능한 SP-2 또는 X63-Ag8.653 세포이다. 인간 골수종 및 마우스-인간 헤테로골수종 세포주는 또한 인간 모노클로날 항체의 생산에 대하여 기재되고 있다 (Kozbor D (1984) J Immunol 133: 3001-5; Brodeur 등, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)).
- [0783] 하이브리도마 세포가 성장하는 배양 배지는 G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)에 대해 지향된 모노클로날 항체의 생산을 위하여 검정된다. 하이브리도마 세포에 의해 생산된 모노클로날 항체의 결합 특이성은 당해 기술에서 공지된 방법, 예를 들어, 면역침강에 의해 또는 시험관내 결합 검정, 예컨대 방사선면역검정 (RIA) 또는 효소-결합 면역흡수제 검정 (ELISA)에 의해 결정된다.
- [0784] 원하는 특이성, 친화도, 및/또는 활성의 항체를 생산하는 하이브리도마 세포가 확인된 후, 클론은 회색 절차의 제한으로 아클론화될 수 있고 표준 방법에 의해 성장될 수 있다 (Goding JW (Ed), Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, supra). 이러한 목적을 위해 적합한 배양 배지는, 예를 들어, D-MEM 또는 RPMI 1640 배지를 포함한다. 또한, 하이브리도마 세포는 동물의 복수 종양으로서 생체내 성장될 수 있다.
- [0785] 아클론에 의해 분리된 모노클로날 항체는 종래의 면역글로불린 정제 절차 예컨대, 예를 들어, 단백질 A-세파로오스, 하이드록실인회석 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 또는 친화성 크로마토그래피에 의해 배양 배지, 복수 유체, 또는 혈청으로부터 적합하게 분리된다.
- [0786] 본원에서 기재된 항체는 특이적 G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)을 인식하는 항체 단편을 포함하고 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 기술에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 기재된 Fab 및 F(ab')₂ 단편은, 효소 예컨대 파파인 (Fab 단편을 생산하기 위해) 또는 펩신 (F(ab')₂ 단편을 생산하기 위해)을 이용하여, 면역글로불린 분자의 단백질 분해 절단에 의해 생산될 수 있다. Fab 단편은 항체 분자의 2개의 동일한 아암중 하나에 상응하고 중사슬의 VH 및 CH1 도메인으로 쌍을 이룬 완벽한 경쇄를 함유한다. F(ab')₂ 단편은 힌지 영역에서 디설파이드 결합에 의해 연결된 항체 분자의 2개의 항원-결합 아암을 함유한다.
- [0787] 게다가, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 또한 당해 기술에서 공지된 다양한 파아지 디스플레이 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 파아지 디스플레이 방법에서, 기능적 항체 도메인은 이들을 인코딩하는 폴

리뉴클레오타이드 서열을 담지하는 파아지 입자의 표면에 표시된다. 특히, VH 및 VL 도메인을 인코딩하는 DNA 서열은 동물 cDNA 라이브러리 (예를 들어, 감염된 조직의 인간 또는 쥐와 cDNA 라이브러리)로부터 증폭된다. VH 및 VL 도메인을 인코딩하는 DNA는 PCR에 의해 scFv 링커와 함께 제조합되고 파아지미드 벡터 속에 클로닝된다. 벡터는 *E. 콜리*에서 전기천공되고 *E. 콜리*는 헬퍼 파아지로 감염된다. 이들 방법에서 사용된 파아지는 전형적으로 fd 및 M13을 포함하는 섬유상 파아지이고, VH 및 VL 도메인은 보통 파아지 유전자 III 또는 유전자 VIII에 제조합으로 융합된다. 특정한 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 발현하는 파아지는 항원으로, 예를 들어, 표지된 항원 또는 단단한 표면 또는 비드에 결합된 또는 포착된 항원을 이용하여 선택 또는 확인될 수 있다. 본원에서 기재된 항체를 제조하는데 사용될 수 있는 파아지 디스플레이 방법의 예는 하기에 개시된 것을 포함한다: Brinkman U 등, (1995) J Immunol Methods 182: 41-50; Ames RS 등, (1995) J Immunol Methods 184: 177-186; Kettleborough CA 등, (1994) Eur J Immunol 24: 952-958; Persic L 등, (1997) Gene 187: 9-18; Burton DR & Barbas CF (1994) Advan Immunol 57: 191-280; PCT 출원 번호 PCT/GB91/001134; 국제 공개 번호 WO 90/02809, WO 91/10737, WO 92/01047, WO 92/18619, WO 93/1 1236, WO 95/15982, WO 95/20401, 및 WO 97/13844; 및 미국 특허 번호 5,698,426, 5,223,409, 5,403,484, 5,580,717, 5,427,908, 5,750,753, 5,821,047, 5,571,698, 5,427,908, 5,516,637, 5,780,225, 5,658,727, 5,733,743 및 5,969,108.

[0788] 상기 참조문헌에서 기재된 바와 같이, 파아지 선택 이후, 파아지로부터 항체 코딩 영역은, 인간 항체, 또는 임의의 다른 원하는 항원 결합 단편을 포함하는, 전체의 항체를 생성하기 위해 단리 및 사용될 수 있고, 예를 들어, 아래 기재된 바와 같이, 포유동물 세포, 곤충 세포, 식물 세포, 효모, 및 박테리아를 포함하여, 임의의 원하는 숙주에서 발현될 수 있다. 항체 단편 예컨대 Fab, Fab' 및 F(ab')₂ 단편을 제조합으로 생산하는 기술은 또한 당해 기술에 공지된 방법 예컨대 하기에 개시된 것을 이용하여 사용될 수 있다: PCT 공개 번호 WO 92/22324; Mullinax RL 등, (1992) BioTechniques 12(6): 864-9; Sawai H 등, (1995) Am J Reprod Immunol 34: 26-34; 및 Better M 등, (1988) Science 240: 1041-1043.

[0789] 일 측면에서, 전체의 항체를 생성하기 위해, VH 또는 VL 뉴클레오타이드 서열, 제한 부위, 및 제한 부위를 보호하기 위한 측접하는 서열을 포함하는 PCR 프라이머는 템플레이트, 예를 들어, scFv 클론으로부터 VH 또는 VL 서열을 증폭시키는데 사용될 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 클로닝 기술을 이용하여, PCR 증폭된 VH 도메인은 VH 불변 영역을 발현하는 벡터로 클로닝될 수 있고, PCR 증폭된 VL 도메인은 VL 불변 영역, 예를 들어, 인간 카파 또는 람다 불변 영역을 발현하는 벡터로 클로닝될 수 있다. VH 및 VL 도메인은 또한 필요한 불변 영역을 발현하는 1개의 벡터로 클로닝될 수 있다. 중사슬 전환 벡터 및 경쇄 전환 벡터는 그 다음 세포주로 공-형질감염되어, 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기술을 이용하는, 전장 항체, 예를 들어, IgG를 발현하는 안정한 또는 일시적 세포주를 생성한다.

[0790] 키메라성 항체는 항체의 상이한 분율이 상이한 면역글로불린 분자로부터 유도되는 분자이다. 예를 들어, 키메라성 항체는 인간 항체의 불변 영역에 융합된 마우스 또는 랫트 모노클로날 항체의 가변 영역을 함유할 수 있다. 키메라성 항체의 생산 방법은 당해 기술에 공지되어 있다. 참고, 예를 들어, Morrison SL (1985) Science 229: 1202-7; Oi VT & Morrison SL (1986) BioTechnologies 4: 214-221; Gillies SD 등, (1989) J Immunol Methods 125: 191-202; 및 미국 특허 번호 5,807,715, 4,816,567, 4,816,397, 및 6,331,415.

[0791] 인간화된 항체는 예정된 항원에 결합할 수 있고 인간 면역글로불린의 아미노산 서열을 실질적으로 갖는 프레임워크 영역 및 비-인간 면역글로불린 (예를 들어, 쥐와 면역글로불린)의 아미노산 서열을 실질적으로 갖는 CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 일부를 포함한다. 항체는 또한 중사슬의 CH1, 힌지, CH2, CH3, 및 CH4 영역을 포함할 수 있다. 인간화된 항체는 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE를 포함하는 임의의 부류의 면역글로불린, 및 IgG₁, IgG₂, IgG₃ 및 IgG₄를 포함하는 임의의 아이소타입으로부터 선택될 수 있다. 인간화된 항체는, 비제한적으로, 하기를 포함하는, 당해 기술에서 공지된 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다: CDR-그래프팅 (유럽 특허 번호 EP 239400; 국제공개 번호 WO 91/09967; 및 미국 특허 번호 5,225,539, 5,530,101, 및 5,585,089), 베니어링 또는 채표면화 (유럽 특허 번호 EP 592106 및 EP 519596; Padlan EA (1991) Mol Immunol 28(4/5): 489-498; Studnicka GM 등, (1994) Prot Engineering 7(6): 805-814; 및 Roguska MA 등, (1994) PNAS 91: 969-973), 사슬 셔플링 (미국 특허 번호 5,565,332), 및, 예를 들어, 하기에 개시된 기술: 미국 특허 번호 6,407,213, 미국 특허 번호 5,766,886, 국제공개 번호 WO 93/17105; Tan P 등, (2002) J Immunol 169: 1119-25; Caldas C 등, (2000) Protein Eng. 13(5): 353-60; Morea V 등, (2000) Methods 20(3): 267-79; Baca M 등, (1997) J Biol Chem 272(16): 10678-84; Roguska MA 등, (1996) Protein Eng 9(10): 895 904; Couto JR 등, (1995) Cancer Res.

55 (23 Supp): 5973s-5977s; Couto JR 등, (1995) Cancer Res 55(8): 1717-22; Sandhu JS (1994) Gene 150(2): 409-10 및 Pedersen JT 등, (1994) J Mol Biol 235(3): 959-73. 참고 또한 미국 출원 공개 번호 US 2005/0042664 A1 (Feb. 24, 2005) (그 전체가 본원에서 참조로 편입됨).

- [0792] 다중특이적 (예를 들어, 이중특이적 항체) 제조 방법은, 참고, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,951,917; 7,183,076; 8,227,577; 5,837,242; 5,989,830; 5,869,620; 6,132,992 및 8,586,713에 기재되어 있다.
- [0793] 단일 도메인 항체, 예를 들어, 경쇄 결핍인 항체는 당해 기술에서 잘 알려진 방법에 의해 생산될 수 있다. 참고 Riechmann L & Muyldermans S (1999) J Immunol 231: 25-38; Nuttall SD 등, (2000) Curr Pharm Biotechnol 1(3): 253-263; Muyldermans S, (2001) J Biotechnol 74(4): 277-302; 미국 특허 번호 6,005,079; 및 국제 공개 번호 WO 94/04678, WO 94/25591 및 WO 01/44301.
- [0794] 게다가, G1TR 항원에 면역특이적으로 결합하는 항체는, 차례로, 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려진 기술을 이용하는 항원을 "모방하는" 항-이디오타입 항체를 생성하는데 이용될 수 있다. (참고, 예를 들어, Greenspan NS & Bona CA (1989) FASEB J 7(5): 437-444; 및 Nissinoff A (1991) J Immunol 147(8): 2429-2438).
- [0795] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-G1TR 항체로서 G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)의 동일한 에피토프에 결합하는, 본원에서 기재된 항체는 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 특정 구현예에서, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)에 결합함으로써 본원에서 기재된 임의의 하나의 항체 (예를 들어, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, pab2161, 또는 Hum231#2w)를 (예를 들어, 용량-의존 방식으로) 경쟁적으로 블로킹하는, 본원에서 기재된 항체는 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 인간 항체는 당해 기술에서 공지된 임의의 방법을 이용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 기능적 내인성 면역글로불린을 발현할 수 없는, 그러나 인간 면역글로불린 유전자를 발현할 수 있는, 트랜스제닉 마우스가 사용될 수 있다. 특히, 인간 중 및 경쇄 면역글로불린 유전자 복합체는 마우스 배아 줄기 세포에 무작위로 또는 상동성 재조합에 의해 도입될 수 있다. 대안적으로, 인간 가변 영역, 불변 영역, 및 다양성 영역은 인간 중 및 경쇄 유전자에 더하여 마우스 배아 줄기 세포에 도입될 수 있다. 마우스 중 및 경쇄 면역글로불린 유전자는 상동성 재조합에 의해 인간 면역글로불린 유전자와의 도입과 별도로 또는 동시에 비-기능적이 될 수 있다. 특히, J_H 영역의 동종접합성 결실은 내인성 항체 생산을 예방한다. 개질된 배아 줄기 세포는 팽창되고 배반포에 미세주입되어 키메라성 마우스를 생산한다. 키메라성 마우스는 그 다음 사육되어 인간 항체를 발현하는 동종접합성 자손을 생산한다. 트랜스제닉 마우스는 선택된 항원, 예를 들어, 항원 (예를 들어, G1TR)의 전부 또는 일부로 정상 방식으로 면역화된다. 항원에 대하여 지향된 모노클로날 항체는 종래의 하이브리도마 기술을 이용하여 면역화된, 트랜스제닉 마우스로부터 수득될 수 있다. 트랜스제닉 마우스에 의해 제공된 인간 면역글로불린 이식유전자는 B 세포 분화 동안 재배열하고, 차후에 부류 스위칭 및 체세포 돌연변이를 경험한다. 따라서, 상기 기술을 이용하여, 치료적으로 유용한 IgG, IgA, IgM 및 IgE 항체를 생산하는 것이 가능하다. 인간 항체 생산용 상기 기술의 개요에 대하여, 참고 Lonberg N & Huszar D (1995) Int Rev Immunol 13:65-93. 인간 항체 및 인간 모노클로날 항체 생산용 상기 기술 및 상기 항체 생산용 프로토콜의 상세한 논의에 대하여, 참고, 예를 들어, 국제 공개 번호 WO 98/24893, WO 96/34096 및 WO 96/33735; 및 미국 특허 번호 5,413,923, 5,625,126, 5,633,425, 5,569,825, 5,661,016, 5,545,806, 5,814,318 및 5,939,598. 인간 항체를 생산할 수 있는 마우스의 예는 하기를 포함한다: XenomouseTM (Abgenix, Inc.; 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,184), HuAb-MouseTM (Medarex, Inc./Gen Pharm; 미국 특허 번호 5,545,806 및 5,569, 825), Trans Chromo MouseTM (Kirin) 및 KM MouseTM (Medarex/Kirin).
- [0796] G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)에 특이적으로 결합하는 인간 항체는 인간 면역글로불린 서열로부터 유도된 항체 라이브러리를 이용하여 상기 기재된 파아지 디스플레이 방법을 포함하는 당해 기술에서 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 참고 또한 미국 특허 번호 4,444,887, 4,716,111, 및 5,885,793; 및 국제 공개 번호 WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735, 및 WO 91/10741.
- [0797] 일부 구현예에서, 인간 항체는 마우스-인간 하이브리도마를 이용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 엡슈타인-바르 바이러스 (EBV)로 형질전환된 인간 주변 혈액 림프구는 인간 모노클로날 항체를 분비하는 마우스-인간 하이브리도마를 생산하기 위해 마우스 골수종 세포와 융합될 수 있고, 이들 마우스-인간 하이브리도마는 표적 항원 (예를 들어, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR))에 면역특이적으로 결합하는 인간 모노클로날 항체를 분비하는 것을 측정하기 위해 스크리닝될 수 있다. 상기 방법은 공지되고 당해 기술에 기재된다. 참고, 예를 들어, Shinmoto H

등, (2004) Cytotechnology 46: 19-23; Naganawa Y 등, (2005) Human Antibodies 14: 27-31.

[0798]

1.1.1 폴리뉴클레오타이드

[0799]

특정 측면에서, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR) 항원, 및 벡터, 예를 들어, 숙주 세포 (예를 들어, E. 콜리 및 포유동물 세포)에서 재조합 발현을 위한 상기 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터에 면역특이적으로 결합하는 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편 (예를 들어, 가변 경쇄 영역 및/또는 가변 중사슬 영역)을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본원에서 제공된다. 본원에서 제공된 임의의 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 뿐만 아니라 상기 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 벡터, 예를 들어, 숙주 세포, 예를 들어, 포유동물 세포에서 그의 효율적인 발현을 위한 발현 벡터가 본원에서 제공된다.

[0800]

본원에서 사용된 바와 같이, "단리된" 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산 분자는 핵산 분자의 천연 공급원 (예를 들어, 마우스 또는 인간)에서 존재하는 다른 핵산 분자로부터 분리되는 것이다. 게다가, "단리된" 핵산 분자, 예컨대 cDNA 분자는 재조합 기술에 의해 생산된 경우 다른 세포성 물질, 또는 배양 배지가 실질적으로 없을 수 있거나, 또는 화학적으로 합성된 경우 화학 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다. 예를 들어, 언어 "실질적으로 없는"은 약 15%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% 미만 (특히 약 10% 미만)의 다른 물질, 예를 들어, 세포성 물질, 배양 배지, 다른 핵산 분자, 화학 전구체 및/또는 다른 화학물질을 갖는 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산 분자의 제조를 포함한다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항체를 인코딩하는 핵산 분자(들)은 단리 또는 정제된다.

[0801]

특정 측면에서, G1TR 폴리펩타이드 (예를 들어, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하고 본원에서 기재된 바와 같이 아미노산 서열을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 뿐만 아니라 (예를 들어, 용량-의존 방식으로) G1TR 폴리펩타이드에 대한 결합에 대하여 상기 항체와 경쟁하거나, 또는 상기 항체의 것과 동일한 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본원에서 제공된다.

[0802]

특정 측면에서, 본원에서 기재된 항체의 경쇄 또는 중사슬을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본원에서 제공된다. 폴리뉴클레오타이드는 본원에서 기재된 항체의 VL FR 및 CDR을 포함하는 경쇄를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다 (참고, 예를 들어, 표 1 및 3). 폴리뉴클레오타이드는 본원에서 기재된 항체의 VH FR 및 CDR을 포함하는 중사슬을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다 (참고, 예를 들어, 표 2 및 4). 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208, 및 400-518로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 인코딩한다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 서열식별번호: 519의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 인코딩한다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 서열식별번호: 201, 203, 206, 및 215-389로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 인코딩한다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 임의의 하나의 항체 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2 (예를 들어, 서열식별번호: 202, 207 또는 208)의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 인코딩한다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 임의의 하나의 항체 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2 (예를 들어, 서열식별번호: 201 또는 206)의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 인코딩한다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 임의의 하나의 항체 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2 (예를 들어, 서열식별번호: 201-202 및/또는 206-208)의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인 및 VH 도메인을 인코딩한다.

[0803]

특정 구현예에서, 예를 들어, 본원에서 기재된 임의의 하나의 항체의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 함유하는, 3개의 VL 사슬 CDR (예를 들어, 참고 표 1, 예를 들어, 표 1의 하나의 열에서 VL CDR)을 포함하는 항-G1TR 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본원에서 제공된다. 특이적 구현예에서, 예를 들어, 본원에서 기재된 임의의 하나의 항체의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 함유하는, 3개의 VH 사슬 CDR (예를 들어, 참고 표 2, 예를 들어, 표 2의 하나의 열에서 VH CDR)을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본원에서 제공된다. 특이적 구현예에서, 예를 들어, 본원에서 기재된 임의의 하나의 항체의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 함유하는, 3개의 VH 사슬 CDR (예를 들어, 참고 표 1, 예를 들어, 표 1의 하나의 열에서 VL CDR) 및 예를 들어, 본원에서 기재된 임의의 하나의 항체의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 함유하는, 3개의 VH 사슬 CDR (예를 들어, 참고 표 2, 예를 들어, 표 2의 하나의 열에서 VH CDR)을 포함하는 항-G1TR 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본원에서 제공된다. 특이적 구현예에서, 본

원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 임의의 하나의 항체 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2 (예를 들어, 서열식별번호: 16, 17, 또는 18)의 VL CDR을 인코딩한다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 임의의 하나의 항체 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2 (예를 들어, 서열식별번호: 13, 14, 또는 15)의 VH CDR을 인코딩한다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 임의의 하나의 항체 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2 (예를 들어, 서열식별번호: 13-18)의 VL CDR 및 VH CDR을 인코딩한다.

[0804] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 예를 들어, FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4를 함유하는, VL 도메인 (예를 들어, 참고 표 1 및 3, 예를 들어, 표에서 명칭으로 확인된 특정한 항체의 VL CDR 및 VLFR)을 포함하는 항-GITR 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본원에서 제공된다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 아미노산 서열을 포함하는, 예를 들어, FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4를 함유하는, VH 도메인 (예를 들어, 참고 표 2 및 4, 예를 들어, 표에서 명칭으로 확인된 특정한 항체의 VH CDR 및 VH FR)을 포함하는 항-GITR 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본원에서 제공된다.

[0805] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 본원에서 기재된 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208, 및 400-518 또는 서열식별번호: 519)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 본원에서 제공된 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 항체는 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합한다. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 본원에서 기재된 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 207 또는 208)을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 본원에서 제공된 항체 Hum231#1 또는 Hum231#2 또는 Hum231#2w를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0806] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 본원에서 기재된 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 201, 203, 206, 및 215-389)을 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 본원에서 제공된 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 항체는 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합한다. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 본원에서 기재된 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 206)을 포함하는 중사슬 가변 영역을 포함하는 본원에서 제공된 항체 Hum231#1, Hum231#2 또는 Hum231#2w를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0807] 특정 측면에서, 폴리뉴클레오타이드는 본원에서 기재된 아미노산 서열 (예를 들어, 참고 표 3, 예를 들어, 표의 하나의 열에서 프레임워크 영역)을 갖는 하나 이상의 VL FR을 포함하는 VL 도메인을 포함하는 본원에서 기재된 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 항체는 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합한다. 특정 측면에서, 폴리뉴클레오타이드는 본원에서 기재된 아미노산 서열 (예를 들어, 참고 표 4, 예를 들어, 표의 하나의 열에서 프레임워크 영역)을 갖는 하나 이상의 VH FR을 포함하는 VH 도메인을 포함하는 본원에서 기재된 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 항체는 GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합한다.

[0808] 특이적 구현예에서, 본원에서 제공된 폴리뉴클레오타이드는 인간 프레임워크 영역인 프레임워크 영역 (예를 들어, VL 도메인 및 VH 도메인의 프레임워크 영역)을 포함하는 본원에서 기재된 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 항체는 GITR (예를 들어, 인간 GITR)을 면역특이적으로 결합한다. 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 폴리뉴클레오타이드는 상기 섹션 5.1에서 기재된 항체 또는 이의 단편 (예를 들어, CDR 또는 가변 도메인)을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0809] 특정 측면에서, 경쇄 및 중사슬, 예를 들어, 별개의 경쇄 및 중사슬을 포함하는 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본원에서 제공된다. 경쇄에 대하여, 특이적 구현예에서, 본원에서 제공된 폴리뉴클레오타이드는 카파 경쇄를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 또 다른 특이적 구현예에서, 본원에서 제공된 폴리뉴클레오타이드는 람다 경쇄를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 추가의 또 다른 특이적 구현예에서, 본원에서 제공된 폴리뉴클레오타이드는 인간 카파 경쇄 또는 인간 람다 경쇄를 포함하는 본원에서 기재된 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 폴리뉴클레오타이드는, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 항체는 경쇄를 포함하고, 여기서 VL 도메인의 아미노산 서열은 본원에서 기재된 임의의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208 및 400-518 또는 서열식별번호: 519)을 포함할 수 있고, 여기서 경쇄의 상기 불변 영역은 인간 카파 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정한 구현예에서, 본원에서 제공된 폴리뉴클레오타이드는, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고,

경쇄를 포함하고, 여기서 VL 도메인의 아미노산 서열은 본원에서 기재된 임의의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 202, 204, 205, 207, 208 및 400-518 또는 서열식별번호: 519)를 포함할 수 있고, 여기서 경쇄의 불변 영역은 인간 람다 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 인간 불변 영역 서열은 미국 특허 번호 5,693,780에 기재된 것일 수 있다.

[0810] 특정 구현예에서, 제공된 본원에서 폴리뉴클레오타이드는, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 항체는 중사슬을 포함하고, 여기서 VH 도메인의 아미노산 서열은 본원에서 기재된 임의의 아미노산 서열 (예를 들어, 서열식별번호: 201, 203, 206 및 215-389)을 포함할 수 있고, 여기서 중사슬의 불변 영역은 인간 감마 (γ) 중사슬 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다.

[0811] 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 폴리뉴클레오타이드는, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체의 VH 도메인 및/또는 VL 도메인을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열(들) (예를 들어, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107 예컨대 VH 도메인에 대하여 서열식별번호: 209 또는 800-974 또는 VL 도메인에 대하여 서열식별번호: 210, 211 또는 1001-1126)을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 폴리뉴클레오타이드는, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체의 VH 도메인 및/또는 VL 도메인을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열(들) (예를 들어, Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161 예컨대 VH 도메인에 대하여 서열식별번호: 209 또는 800-974 또는 VL 도메인에 대하여 서열식별번호: 210, 211 또는 1000-1118)을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 폴리뉴클레오타이드는 항체 Hum231#1 또는 Hum231#의 VH 도메인 및/또는 VL 도메인을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열(들) (예를 들어, 서열식별번호: 209-211)을 포함한다.

[0812] 추가의 또 다른 특이적 구현예에서, 본원에서 제공된 폴리뉴클레오타이드는, G1TR (예를 들어, 인간 G1TR)을 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 항체는 본원에서 기재된 임의의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함하고, 여기서 불변 영역은 인간 IgG₁ (예를 들어, 동종이인자형 1, 17, 또는 3) 또는 인간 IgG₄의 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다.

[0813] 특이적 구현예에서, 본원에서 지정된, 항-G1TR 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 또는 도메인을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본원에서 제공된다. 참고, 예를 들어, 표 1-4, 예를 들어 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15, 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, pab2161, 또는 Hum231#2w.

[0814] 예를 들어, 코돈/RNA 최적화, 이중성 신호 서열로의 대체, 및 mRNA 불안정 요소의 제거에 의해, 최적화되는 항-G1TR 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 또한 본원에서 제공된다. 코돈 변화의 도입 및/또는 mRNA에서 저해성 영역의 제거에 의해 재조합 발현을 위한 항-G1TR 항체 또는 이의 단편 (예를 들어, 경쇄, 중사슬, VH 도메인, 또는 VL 도메인)을 인코딩하는 최적화된 핵산의 생성 방법은, 따라서, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,965,726; 6,174,666; 6,291,664; 6,414,132; 및 6,794,498에 기재된 최적화 방법을 채택함으로써 수행될 수 있다. 예를 들어, RNA 내의 포텐셜 스플라이스 부위 및 불안정 요소 (예를 들어, A/T 또는 A/U 풍부 요소)는 재조합 발현을 위한 RNA의 안정성을 증가시키기 위해 핵산 서열에 의해 인코딩된 아미노산의 변경 없이 돌연변이될 수 있다. 변경은, 예를 들어, 동일한 아미노산에 대하여 대안적인 코돈을 이용하는, 유전자 암호의 축퇴를 이용한다. 일부 구현예에서, 보존적 돌연변이, 예를 들어, 최초 아미노산과 유사한 화학 구조 및 특성 및/또는 기능을 갖는 유사한 아미노산을 인코딩하기 위해 하나 이상의 코돈을 변경하는 것이 요망될 수 있다. 상기 방법은 최적화되지 않는 폴리뉴클레오타이드에 의해 인코딩된 항-G1TR 항체의 발현에 비해 적어도 1 배, 2 배, 3 배, 4 배, 5 배, 10 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 또는 100 배 이상만큼 항-G1TR 항체 또는 이의 단편의 발현을 증가시킬 수 있다.

[0815] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-G1TR 항체 또는 이의 단편 (예를 들어, VL 도메인 및/또는 VH 도메인)을 인코딩하는 최적화된 폴리뉴클레오타이드 서열은 본원에서 기재된 항-G1TR 항체 또는 이의 단편 (예를 들어, VL

도메인 및/또는 VH 도메인)을 인코딩하는 비최적화된 폴리뉴클레오타이드 서열의 안티센스 (예를 들어, 상보적) 폴리뉴클레오타이드에 하이브리드화시킬 수 있다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 단편을 인코딩하는 최적화된 뉴클레오타이드 서열은 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 비최적화된 폴리뉴클레오타이드 서열의 안티센스 폴리뉴클레오타이드에 고 엄격성 조건하에서 하이브리드화한다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 최적화된 뉴클레오타이드 서열은 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 비최적화된 뉴클레오타이드 서열의 안티센스 폴리뉴클레오타이드에 고 엄격성, 중간 또는 저 엄격성 하이브리드화 조건하에서 하이브리드화한다. 하이브리드화 조건에 관한 정보는, 본원에서 참조로 편입되는, 참고, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 US 2005/0048549 (예를 들어, 단락 72-73)에 기재된다.

[0816] 당해 기술에서 공지된 임의의 방법에 의해, 폴리뉴클레오타이드가 수득될 수 있고, 폴리뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 서열이 결정될 수 있다. 본원에서 기재된 항체, 예를 들어, 표 1-4에 기재된 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 및 이들 항체의 변형된 버전은 당해 기술에서 잘 알려진 방법을 이용하여 결정될 수 있다. 즉, 특정한 아미노산을 인코딩하기 위해 공지된 뉴클레오타이드 코돈은 그와 같은 방식으로 어셈블리되어 항체를 인코딩하는 핵산을 생성한다. 항체를 인코딩하는 그와 같은 폴리뉴클레오타이드는 (예를 들어, Kutmeier G 등, (1994), Bio Techniques 17: 242-6에 기재된 바와 같이) 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오타이드로부터 어셈블리될 수 있고, 이는, 간단히, 항체를 인코딩하는 서열의 일부를 함유하는 중첩 올리고뉴클레오타이드의 합성, 상기 올리고뉴클레오타이드의 어닐링 및 결합, 및 그 다음 PCR에 의한 결합된 올리고뉴클레오타이드의 증폭을 포함한다.

[0817] 대안적으로, 본원에서 기재된 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 당해 기술에서 잘 알려진 방법 (예를 들어, PCR 및 다른 분자 클로닝 방법)을 이용하는 적합한 공급원 (예를 들어, 하이브리도마)로부터 핵산에서 생성될 수 있다. 예를 들어, 공지된 서열의 3' 및 5' 말단에 하이브리드화가능한 합성 프라이머를 이용하는 PCR 증폭은 당해 항체를 생산하는 하이브리도마 세포로부터 수득된 게놈 DNA를 이용하여 수행될 수 있다. 상기 PCR 증폭 방법은 항체의 경쇄 및/또는 중사슬을 인코딩하는 서열을 포함하는 핵산을 수득하기 위해 사용될 수 있다. 상기 PCR 증폭 방법은 항체의 가변 경쇄 영역 및/또는 가변 중사슬 영역을 인코딩하는 서열을 포함하는 핵산을 수득하기 위해 사용될 수 있다. 증폭된 핵산은 숙주 세포에서의 발현 및 추가 클로닝을 위하여, 예를 들어, 키메라성 및 인간화된 항체를 생성하기 위해 벡터에 클로닝될 수 있다.

[0818] 특정한 항체를 인코딩하는 핵산을 함유하는 클론이 이용불가능하면, 그러나 항체 분자의 서열이 공지되면, 면역글로불린을 인코딩하는 핵산은 서열의 3' 및 5' 말단에 하이브리드화가능한 합성 프라이머를 이용한 PCR 증폭에 의해 또는 항체를 인코딩하는 cDNA 라이브러리로부터 예를 들어 cDNA 클론을 확인하기 위해 특정한 유전자 서열에 특이적인 올리고뉴클레오타이드 프로브를 이용한 클로닝에 의해 적합한 공급원 (예를 들어, 항체를 발현하는 임의의 조직 또는 세포, 예컨대 본원에서 기재된 항체를 발현하기 위해 선택된 하이브리도마 세포로부터 생성된 항체 cDNA 라이브러리 또는 cDNA 라이브러리, 또는 이로부터 단리된 핵산, 바람직하게는 폴리 A+ RNA)으로부터 화학적으로 합성 또는 수득될 수 있다. PCR에 의해 생성된 증폭된 핵산은 그 다음 당해 기술에서 잘 알려진 임의의 방법을 이용하여 복제가능 클로닝 벡터로 클로닝될 수 있다.

[0819] 본원에서 기재된 항-GITR 항체를 인코딩하는 DNA는 종래의 절차를 이용하여 (예를 들어, 항-GITR 항체의 중 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 이용함으로써) 쉽게 단리 및 서열분석될 수 있다. 하이브리도마 세포는 상기 DNA의 공급원으로서 작용할 수 있다. 일단 단리되면, DNA는, 재조합 숙주 세포에서 항-GITR 항체의 합성을 수득하기 위해, 숙주 세포 예컨대 E. 콜리 세포, 유인원 COS 세포, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 (예를 들어, CHO GS System™ (Lonza)으로부터 CHO 세포), 또는 다르게는 면역글로불린 단백질을 생산하지 않는 골수종 세포로 그 다음 형질감염되는, 발현 벡터에 배치될 수 있다.

[0820] 전체의 항체를 생성하기 위해, VH 또는 VL 뉴클레오타이드 서열, 제한 부위, 및 제한 부위를 보호하기 위한 측접하는 서열을 포함하는 PCR 프라이머는 scFv 클론에서 VH 또는 VL 서열을 증폭시키는데 사용될 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 클로닝 기술을 이용하여, PCR 증폭된 VH 도메인은 중사슬 불변 영역, 예를 들어, 인간 감마 4 불변 영역을 발현하는 벡터에 클로닝될 수 있고, PCR 증폭된 VL 도메인은 경쇄 불변 영역, 예를 들어, 인간 카파 또는 람다 불변 영역을 발현하는 벡터에 클로닝될 수 있다. 특정 구현예에서, VH 또는 VL 도메인을 발현하기 위한 벡터는 EF-1α 프로모터, 분비 신호, 가변 도메인용 클로닝 부위, 불변 도메인, 및 선택 마커 예컨대 네오마이신을 포함한다. VH 및 VL 도메인은 또한 필요한 불변 영역을 발현하는 1 벡터에 클로닝될 수 있다. 중사슬 전환 벡터 및 경쇄 전환 벡터는 그 다음 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기술을 이용하여 전장 항

체, 예를 들어, IgG를 발현하는 안정한 또는 일시적 세포주를 생성하기 위해 세포주에 그 다음 공-형질감염된다.

[0821] DNA는 또한, 예를 들어, 컷과 서열 대신 인간 중 및 경쇄 불변 도메인으로 코딩 서열을 치환함으로써, 또는 비-면역글로불린 폴리펩타이드용 코딩 서열의 전부 또는 일부를 면역글로불린 코딩 서열에 공유적으로 연결함으로써 변형될 수 있다.

[0822] 본원에서 기재된 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 고 엄격성, 중간 또는 저 엄격성 하이브리드화 조건 하에서 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드가 또한 제공된다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 폴리뉴클레오타이드는 본원에서 제공된 VH 도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 201, 203, 206, 및 215-389) 및/또는 VL 도메인 (예를 들어, 202, 204, 205, 207, 208, 및 400-518 또는 서열식별번호: 519)을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 고 엄격성, 중간 또는 저 엄격성 하이브리드화 조건하에서 하이브리드화한다.

[0823] 하이브리드화 조건은 당해 기술에 기재되어 있고 당업자에게 공지된다. 예를 들어, 엄격한 조건하에서 하이브리드화는 약 45°C에서 6x 염화나트륨/나트륨 시트레이트 (SSC)내 필터-결합된 DNA에 하이브리드화 그 다음 약 50-65°C에서 0.2xSSC/0.1% SDS내 1회 이상 세정을 포함할 수 있고; 매우 엄격한 조건하에서 하이브리드화는 약 45°C에서 6xSSC내 필터-결합된 핵산에 하이브리드화 그 다음 약 68°C에서 0.1xSSC/0.2% SDS내 1회 이상 세정을 포함할 수 있다. 다른 엄격한 하이브리드화 조건하에서 하이브리드화는 당해 분야의 숙련자에게 공지되고 아래 기재된다, 참고, 예를 들어, Ausubel FM 등, eds., (1989) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. I, Green Publishing Associates, Inc. and John Wiley & Sons, Inc., New York 페이지 6.3.1-6.3.6 및 2.10.3.

[0824] 1.1.2 세포 및 벡터

[0825] 특정 측면에서, GTR (예를 들어, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 본원에서 기재된 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)를 (예를 들어, 재조합으로) 발현하는 세포 (예를 들어, 숙주 세포) 및 관련된 폴리뉴클레오타이드 및 발현 벡터가 본원에서 제공된다. 숙주 세포, 바람직하게는 포유동물 세포에서 재조합 발현용 항-GTR 항체 또는 단편을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터 (예를 들어, 발현 벡터)가 본원에서 제공된다. 또한 본원에서 기재된 항-GTR 항체 (예를 들어, 인간 또는 인간화된 항체)를 재조합으로 발현하기 위한 상기 벡터를 포함하는 숙주 세포가 본원에서 제공된다. 특정한 측면에서, 숙주 세포로부터 상기 항체의 발현을 포함하는, 본원에서 기재된 항체의 생산 방법이 본원에서 제공된다.

[0826] GTR (예를 들어, 인간 GTR)에 특이적으로 결합하는 본원에서 기재된 항체 (예를 들어, 본원에서 기재된 전장 항체, 항체의 중 및/또는 경쇄, 또는 단일 사슬 항체)의 재조합 발현은 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 발현 벡터의 구성을 포함한다. 일단 항체 분자, 항체의 중 및/또는 경쇄, 또는 본원에서 기재된 이의 단편 (예를 들어, 중 및/또는 경쇄 가변 도메인)을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 수득되면, 항체 분자의 생산용 벡터는 당해 기술에서 잘 알려진 기술을 이용하는 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. 따라서, 뉴클레오타이드 서열을 인코딩하는 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, 경쇄 또는 중사슬)을 함유하는 폴리뉴클레오타이드의 발현에 의한 단백질의 제조 방법은 본원에서 기재된다. 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려진 방법은 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, 경쇄 또는 중사슬) 코딩 서열 및 적절한 전사 및 번역 제어 신호를 함유하는 발현 벡터를 구성하는데 사용될 수 있다. 이들 방법은, 예를 들어, 시험관내 재조합 DNA 기법, 합성 기술, 및 생체내 유전적 재조합을 포함한다. 프로모터에 작동가능하게 연결된, 본원에서 기재된 항체 분자, 항체의 중 또는 경쇄, 항체 또는 이의 단편의 중 또는 경쇄 가변 도메인, 또는 중 또는 경쇄 CDR을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 복제가능 벡터가 또한 제공된다. 상기 벡터는, 예를 들어, 항체 분자의 불변 영역을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있고 (참고, 예를 들어, 국제 공개 번호 WO 86/05807 및 WO 89/01036; 및 미국 특허 번호 5,122,464) 항체의 가변 도메인은 전체 중, 전체 경쇄, 또는 양쪽 전체 중 및 경쇄의 발현을 위한 상기 벡터에 클로닝될 수 있다.

[0827] 발현 벡터는 종래의 기술에 의해 세포 (예를 들어, 숙주 세포)에 이동될 수 있고 수득한 세포는 그 다음 종래의 기술에 의해 배양되어 본원에서 기재된 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체) 또는 이의 단편을 생산할 수 있다. 따라서, 숙주 세포에서 상기 서열의 발현용 프로모터에 작동가능하게 연결된, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 단편, 또는 이의 중 또는 경쇄, 또는 이의 단편, 또는 본원에서 기재된 단일 사슬 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975,

pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체)를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 숙주 세포가 본원에서 제공된다. 특정 구현예에서, 이중-사슬된 항체의 발현을 위하여, 양쪽 중 및 경쇄를 인코딩하는 벡터는, 개별적으로, 아래 상세한 바와 같이, 전체 면역글로불린 분자의 발현용 숙주 세포에서 공-발현될 수 있다. 특정 구현예에서, 숙주 세포는 본원에서 기재된 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체), 또는 이의 단편의 양쪽 중사슬 및 경쇄를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 함유한다. 특이적 구현예에서, 숙주 세포는 2개의 상이한 벡터를 함유하고, 제1 벡터는 본원에서 기재된 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체), 또는 이의 단편의 중사슬 또는 중사슬 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 제2 벡터는 본원에서 기재된 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체), 또는 이의 단편의 경쇄 또는 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 구현예에서, 제1 숙주 세포는 본원에서 기재된 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체), 또는 이의 단편의 중사슬 또는 중사슬 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터를 포함하고, 제2 숙주 세포는 본원에서 기재된 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체)의 경쇄 또는 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터를 포함한다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체) 또는 이의 항원-결합 단편을 형성하기 위해 제2 세포의 경쇄/경쇄 가변 영역과 관련된 제1 세포에 의해 발현된 중사슬/중사슬 가변 영역. 특정 구현예에서, 상기 제1 숙주 세포 및 상기 제2 숙주 세포를 포함하는 숙주 세포의 집단이 본원에서 제공된다.

[0828] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체)의 경쇄/경쇄 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터, 및 본원에서 기재된 항-GITR 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체)의 중사슬/중사슬 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터를 포함하는 벡터의 집단이 본원에서 제공된다.

[0829] 다양한 숙주-발현 벡터 시스템은 본원에서 기재된 항체 분자 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체 (참고, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,807,715)를 발현하는데 이용될 수 있다. 상기 숙주-발현 시스템은 당해 코딩 서열이 생산 및 차후에 정제될 수 있는 비히클을 나타내지만, 적절한 뉴클레오타이드 코딩 서열로 형질전환된 또는 형질감염된 경우, 본원에서 기재된 항체 분자를 원위치에서 발현할 수 있는 세포를 또한 나타낸다. 이들은 비제한적으로 하기를 포함한다: 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파아지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 미생물 예컨대 박테리아 (예를 들어, *E. 콜리* 및 *B. 서브틸리스*); 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형

질전환된 효모 (예를 들어, *사카로마이세스 피치아*); 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터 (예를 들어, 배콜로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 재조합 바이러스 발현 벡터 (예를 들어, 꽃양배추 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염된 또는 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터 (예를 들어, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템 (예를 들어, 녹조류 예컨대 *클라미도모나스 레인하르티*); 또는 포유동물 세포 (예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터)의 계놈으로부터 또는 포유동물 바이러스 (예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터; 백시니아 바이러스 7.5K 프로모터)로부터 유도된 프로모터를 함유하는 재조합 발현 구성체를 제공하는 포유동물 세포 시스템 (예를 들어, COS (예를 들어, COS1 또는 COS), CHO, BHK, MDCK, HEK 293, NS0, PER.C6, VERO, CRL7030, HsS78Bst, HeLa, 및 NIH 3T3, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20 및 BMT10 세포). 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체) 또는 이의 항원-결합 단편 발현용 세포는 CHO 세포, 예를 들어 CHO GS System™ (Lonza)로부터 CHO 세포이다. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 발현용 세포는 인간 세포, 예를 들어, 인간 세포주이다. 특이적 구현예에서, 포유동물 발현 벡터는 pOptiVEC™ 또는 pcDNA3.3이다. 특정 구현예에서, 특히 전체의 재조합 항체 분자의 발현용, 박테리아 세포 예컨대 *에스케리치아 콜라이*, 또는 진핵 세포 (예를 들어, 포유동물 세포)는 재조합 항체 분자의 발현에서 사용된다. 예를 들어, 벡터 예컨대 인간 사이토메갈로바이러스로부터 주요 중간체 초기 유전자 프로모터 요소와 함께, 포유동물 세포 예컨대 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포는 항체용 유효 발현 시스템이다 (Foecking MK & Hofstetter H (1986) Gene 45: 101-5; 및 Cockett MI 등, (1990) Biotechnology 8(7): 662-7). 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항체는 CHO 세포 또는 NS0 세포로 생산된다. 특이적 구현예에서, GTR (예를 들어, 인간 GTR)을 면역특이적으로 결합하는 본원에서 기재된 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 발현은 항시적 프로모터, 유도성 프로모터 또는 조직 특이적 프로모터로 조정된다.

[0830] 박테리아 시스템에서, 수많은 발현 벡터는 발현되는 항체 분자에 대하여 의도된 용도에 따라 유익하게는 선택될 수 있다. 예를 들어, 다량의 상기 항체가 생산되는 경우, 항체 분자의 약학 조성물의 생성을 위하여, 쉽게 정제되는 높은 수준의 융합 단백질 생성물의 발현을 지향하는 벡터가 요망될 수 있다. 상기 벡터는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: *E. 콜리* 발현 벡터 pUR278 (Ruether U & Mueller-Hill B (1983) EMBO J 2: 1791-1794), 여기에서 융합 단백질이 생산되도록 항체 코딩 서열은 lac Z 코딩 영역을 갖는 프레임으로 벡터에 개별적으로 결합될 수 있다; pIN 벡터 (Inouye S & Inouye M (1985) Nuc Acids Res 13: 3101-3109; Van Heeke G & Schuster SM (1989) J Biol Chem 24: 5503-5509); 등등. 예를 들어, pGEX 벡터는 글루타티온 5-전달효소 (GST)를 갖는 융합 단백질로서 외래 폴리펩타이드를 발현하는데 또한 사용될 수 있다. 일반적으로, 상기 융합 단백질은 가용성이고 흡착 및 매트릭스 글루타티온 아가로스 비드에 결합 그 다음 자유 글루타티온의 존재하에 용출에 의해 용해된 세포로부터 쉽게 정제될 수 있다. pGEX 벡터는 트롬빈 또는 인자 Xa 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 설계되어 이로써 클로닝된 표적 유전자 생성물이 GST 모이어티로부터 방출될 수 있다.

[0831] 곤충 시스템에서, *오토그라파 칼리포르니카* 핵 다각체병 바이러스 (AcNPV)가, 예를 들어, 외래 유전자를 발현하기 위한 벡터로서 사용될 수 있다. 바이러스는 *스포도프테라 프루지페르다* 세포에서 성장한다. 항체 코딩 서열은 바이러스의 비-필수적 영역 (예를 들어 폴리헤드린 유전자)에 개별적으로 클로닝될 수 있고 AcNPV 프로모터 (예를 들어 폴리헤드린 프로모터)의 제어하에서 배치될 수 있다.

[0832] 포유동물 숙주 세포에서, 수많은 바이러스-기반 발현 시스템이 이용될 수 있다. 아데노바이러스가 발현 벡터로서 사용되는 사례에서, 당해 항체 코딩 서열은 아데노바이러스 전사/번역 제어 복합체, 예를 들어, 후기 프로모터 및 3분체 리더 서열에 결합될 수 있다. 이러한 키메라성 유전자는 그 다음 시험관내 또는 생체내 재조합에 의해 아데노바이러스 계놈에 삽입될 수 있다. 바이러스 계놈 (예를 들어, 영역 E1 또는 E3)의 비-필수적 영역에서의 삽입은, 생존가능하고 감염된 숙주에서 항체 분자를 발현할 수 있는 재조합 바이러스를 초래할 것이다 (예를 들어, 참고 Logan J & Shenk T (1984) PNAS 81(12): 3655-9). 특이적 개시 신호는 삽입된 항체 코딩 서열의 효율적인 번역에 또한 필요할 수 있다. 이들 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접한 서열을 포함한다. 더욱이, 개시 코돈은 전체 삽입의 번역을 확인하기 위해 원하는 코딩 서열의 해독틀을 갖는 상에 있어야 한다. 이들 외인성 번역 제어 신호 및 개시 코돈은 다양한 기원, 양쪽 천연 및 합성일 수 있다. 발현의 효율은 적절한 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등의 포함에 의해 향상될 수 있다 (참고, 예를 들어, Bitter G 등, (1987) Methods Enzymol. 153: 516-544).

[0833] 또한, 삽입된 서열의 발현을 조절하거나, 또는 원하는 특이적 방식으로 유전자 생성물을 변형 및 가공하는 숙주

세포 군주가 선택될 수 있다. 단백질 생성물의 상기 변형 (예를 들어, 당화) 및 가공 (예를 들어, 절단)은 단백질의 기능에 중요할 수 있다. 상이한 숙주 세포는 단백질 및 유전자 생성물의 번역후 가공 및 변형에 특징적 및 특이적 기전을 갖는다. 적절한 세포주 또는 숙주 시스템은 발현된 외래 단백질의 정확한 변형 및 가공을 확인하는데 선택될 수 있다. 이를 위해, 유전자 생성물의 1차 전사체, 당화, 및 인산화의 적절한 가공을 위한 세포성 기구를 갖는 진핵 숙주 세포가 사용될 수 있다. 상기 포유동물 숙주 세포는 비제한적으로 하기를 포함한다: CHO, VERO, BHK, Hela, MDCK, HEK 293, NIH 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 및 T47D, NS0 (임의의 면역글로불린 사슬을 내인성으로 생산하지 않는 쥐와 골수종 세포주), CRL7030, COS (예를 들어, COS1 또는 COS), PER.C6, VERO, HsS78Bst, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20, BMT10 및 HsS78Bst 세포. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체)는 포유동물 세포, 예컨대 CHO 세포에서 생산된다.

[0834] 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 감소된 푸코오스 함량을 갖거나 또는 푸코오스 함량이 없다. 상기 항체는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 항체는 푸코실레이트의 능력이 부족한 또는 결핍된 세포에서 발현될 수 있다. 특이적 실시예에서, α 1,6-푸코실 전달효소의 양쪽 대립유전자의 녹아웃을 갖는 세포주는 감소된 푸코오스 함량을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생산하는데 사용될 수 있다. Potelligent[®] 시스템 (Lonza)은 감소된 푸코오스 함량을 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 생산하는데 사용될 수 있는 상기 시스템의 예이다.

[0835] 오랜 동안, 재조합 단백질, 안정한 발현 세포의 고수율 생산이 발생될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체) 또는 이의 항원-결합 단편을 안정되게 발현하는 세포주가 조작될 수 있다. 특이적 구현예에서, 본원에서 제공된 세포는 본원에서 기재된 항체 (예를 들어, 임의의 하나의 항체 Hum231#1, Hum231#2, pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, 231-32-15 또는 항체 1-107, 또는 항체 pab2159, pab2160, 또는 pab2161의 CDR을 포함하는 항체) 또는 이의 항원-결합 단편을 형성하는데 관련하는 경쇄/경쇄 가변 도메인 및 중사슬/중사슬 가변 도메인을 안정되게 발현한다.

[0836] 특정 측면에서, 바이러스 복제의 기원을 함유하는 발현 벡터의 이용 보다는, 숙주 세포는 적절한 발현 제어 요소 (예를 들어, 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결자, 폴리아데닐화 부위 등), 및 선별 마커에 의해 제어된 DNA로 형질전환될 수 있다. 외래 DNA/폴리뉴클레오타이드의 도입 이후, 조작된 세포는 풍부한 매질에서 1-2 일 동안 성장하도록 될 수 있고, 그 다음 선택적 매질에 스위칭된다. 재조합 플라스미드에서 선별 마커는 선택에 내성을 부여하고 세포가 플라스미드를 그의 염색체 속에 안정되게 통합시키게 하고 차례로 세포주에 클로닝 및 팽창될 수 있는 병소를 형성하도록 성장시킨다. 이러한 방법은 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 단편을 발현하는 세포주를 조작하는데 유익하게는 사용될 수 있다. 상기 조작된 세포주는 항체 분자와 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 조성물의 스크리닝 및 평가에서 특히 유용할 수 있다.

[0837] 비제한적으로, 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제 (Wigler M 등, (1977) Cell 11(1): 223-32)를 포함하는 수많은 선택 시스템이 사용될 수 있고, 하이포잔틴구아닌 포스포리보실전달효소 (Szybalska EH & Szybalski W (1962) PNAS 48(12): 2026-2034) 및 아데닌 포스포리보실전달효소 (Lowy I 등, (1980) Cell 22(3): 817-23) 유전자는 tk-, hgrpt- 또는 aprt-세포에서, 각각 이용될 수 있다. 또한, 항대사물질 내성은 하기 유전자에 대한 선택의 기반으로 사용될 수 있다: 메토폭세이트에 내성을 부여하는, dhfr (Wigler M 등, (1980) PNAS 77(6): 3567-70; O'Hare K 등, (1981) PNAS 78: 1527-31); 마이코페놀산에 내성을 부여하는, gpt (Mulligan RC & Berg P (1981) PNAS 78(4): 2072-6); 아미노글리코시드 G-418에 내성을 부여하는, neo (Wu GY & Wu CH (1991) Biotherapy 3: 87-95; Tolstoshev P (1993) Ann Rev Pharmacol Toxicol 32: 573-596; Mulligan RC (1993) Science 260: 926-932; 및 Morgan RA & Anderson WF (1993) Ann Rev Biochem 62: 191-217; Nabel GJ & Felgner PL (1993) Trends Biotechnol 11(5): 211-5); 및 하이그로마이신에 내성을 부여하는, hygro (Santerre RF 등, (1984) Gene 30(1-3): 147-56). 재조합 DNA 기술의 당해 기술에서 통상적으로 공지된 방법은 원하는 재조합 클론을 선택하는데 일상적으로 적용될 수 있고 상기 방법은, 예를 들어, 아래 기재된다: Ausubel FM 등, (eds.), Current Protocol in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); Kriegl M, Gene Transfer

and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990); 및 Chapters 12 및 13, Dracopoli NC 등, (eds.), Current Protocol in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994); Colbere-Garapin F 등, (1981) J Mol Biol 150: 1-14 (이들은 그 전체가 본원에서 참조로 편입된다).

[0838] 항체 분자의 발현 수준은 벡터 증폭에 의해 증가될 수 있다 (검토용, 참고 Bebbington CR & Hentschel CCG, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987)). 벡터 시스템 발현 항체에서 마커가 증폭가능한 경우, 숙주 세포의 배양액에 존재하는 저해제의 수준 증가는 마커 유전자의 복제 수를 증가시킬 것이다. 증폭된 영역이 항체 유전자와 관련되기 때문에, 항체의 생산은 또한 증가할 것이다 (Crouse GF 등, (1983) Mol Cell Biol 3: 257-66).

[0839] 숙주 세포는 본원에서 기재된 2 이상의 발현 벡터로 공-형질감염될 수 있고, 제1 벡터는 중사슬 유도된 폴리펩타이드를 인코딩하고 제2 벡터는 경쇄 유도된 폴리펩타이드를 인코딩한다. 2개의 벡터는 중 및 경쇄 폴리펩타이드의 동등 발현을 가능하게 하는 동일한 선별 마커를 함유할 수 있다. 숙주 세포는 2 이상의 발현 벡터의 상이한 양으로 공-형질감염될 수 있다. 예를 들어, 숙주 세포는 제1 발현 벡터 및 제2 발현 벡터의 하기 비의 임의의 하나로 형질감염될 수 있다: 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:12, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 또는 1:50.

[0840] 대안적으로, 양쪽 중 및 경쇄 폴리펩타이드를 인코딩하고, 발현할 수 있는 단일 벡터가 사용될 수 있다. 상기 상황에서, 경쇄은 과잉의 무독성 중사슬을 피하기 위해 중사슬 전에 배치되어야 한다 (Proudfoot NJ (1986) Nature 322: 562-565; 및 Koehler G (1980) PNAS 77: 2197-2199). 중 및 경쇄용 코딩 서열은 cDNA 또는 게놈 DNA를 포함할 수 있다. 발현 벡터는 모노시스트론성 또는 멀티시스트론성일 수 있다. 멀티시스트론성 핵산은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 이상, 또는 2-5, 5-10 또는 10-20 범위의 유전자/뉴클레오타이드 서열을 인코딩할 수 있다. 예를 들어, 비시스트론성 핵산 구성물은 하기 순서로 프로모터, 제1 유전자 (예를 들어, 본원에서 기재된 항체의 중사슬), 및 제2 유전자 및 (예를 들어, 본원에서 기재된 항체의 경쇄)을 포함할 수 있다. 상기 발현 벡터에서, 양쪽 유전자의 전사는 프로모터에 의해 유도될 수 있고, 반면에 제1 유전자로부터 mRNA의 번역은 캡-의 존적 스캐닝 기전에 의해 될 수 있고 제2 유전자로부터 mRNA의 번역은 캡-독립적인 기전, 예를 들어, IRES에 의해 될 수 있다.

[0841] 일단 본원에서 기재된 항체 분자가 재조합 발현에 의해 생산되고 있으면, 면역글로불린 분자의 정제용 당해 기술에서 공지된 임의의 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 (예를 들어, 이온 교환, 친화도, 특히 단백질 A 이후 특이적 항원에 대한 친화도, 및 사이징 칼럼 크로마토그래피), 원심분리, 차별적인 용해도, 또는 단백질의 정제용 임의의 다른 표준 기술에 의해 정제될 수 있다. 게다가, 본원에서 기재된 항체는 정제를 촉진시키기 위해 본원에서 기재된 또는 다르게는 당해 기술에서 공지된 이중성 폴리펩타이드 서열에 융합될 수 있다.

[0842] 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단리 또는 정제된다. 일반적으로, 단리된 항체는 단리된 항체 이외의 상이한 항원성 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 것이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항체의 제조는 세포성 물질 및/또는 화학 전구체가 실질적으로 없다. 언어 "세포성 물질이 실질적으로 없는"은 단리 또는 재조합으로 생산되는 세포의 세포성 성분으로부터 항체가 분리되는 항체의 제조를 포함한다. 따라서, 세포성 물질이 실질적으로 없는 항체는 항체의 이중성 단백질 (또한 본원에서 "오염 단백질"로서 언급됨) 및/또는 변이체, 예를 들어, 항체의 상이한 번역후 변형된 형태 또는 항체의 다른 상이한 버전 (예를 들어, 항체 단편)의 약 30%, 20%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% (건조 중량으로) 미만을 갖는 항체의 제조를 포함한다. 항체가 재조합으로 생산된 경우, 또한 일반적으로 배양 배지가 실질적으로 없다, 즉, 배양 배지가 단백질 제제의 용적의 약 20%, 10%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% 미만을 나타낸다. 항체가 화학 합성에 의해 생산된 경우, 일반적으로 화학 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없다, 즉, 단백질의 합성에서 관여되는 화학 전구체 또는 다른 화학물질로부터 분리된다. 따라서, 항체의 상기 제제는 당해 항체 이외의 화학 전구체 또는 화합물의 약 30%, 20%, 10%, 또는 5% (건조 중량으로) 미만을 갖는다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항체는 단리 또는 정제된다.

[0843] 1.2 약학 조성물

[0844] 생리적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정제에서 원하는 정도의 순도를 갖는 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다 (Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA). 허용가능한 담체, 부형제, 또는 안정제는 이용된 복용량 및 농도에서 수렴체에 비독성이고, 하기를 포함한다: 버퍼 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기 산; 아스코르브산 및

메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜타놀; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10 미만 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 글루코오스, 만노오스, 또는 텍스트린을 포함하는 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 다른 탄수화물; 킬레이트제 예컨대 EDTA; 당류 예컨대 수크로오스, 만니톨, 트레할로오스 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비-이온성 계면활성제 예컨대 TWEEN™, PLURONICS™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG).

[0845] 특이적 구현예에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체에서 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 임의로 하나 이상의 추가의 예방제 또는 치료제를 포함한다. 특이적 구현예에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체에서 본원에서 기재된 유효량의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 임의로 하나 이상의 추가의 예방제 또는 치료제를 포함한다. 참고 예를 들어 예방제 또는 치료제의 섹션 5.4, 아래. 일부 구현예에서, 항체는 약학 조성물에서 포함된 단지 활성 성분이다. 본원에서 기재된 약학 조성물은 G1TR 활성의 향상, 유도 또는 활성화 그리고 질환, 예컨대 암 및 감염성 질병의 치료에 유용할 수 있다.

[0846] 비경구 제제에서 사용된 약학적으로 허용가능한 담체는 하기를 포함한다: 수성 비히클, 비수성 비히클, 향미생물제, 등장제, 버퍼, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 유화제, 금속이온봉쇄제 또는 킬레이트제 및 다른 약제학적으로 허용가능한 물질. 수성 비히클의 예는 염화나트륨 주사, 링거 주사, 등장성 텍스트로오스 주사, 멸균수 주사, 텍스트로오스 및 락테이트화된 링거 주사를 포함한다. 비수성 비경구 비히클은 식물성 기원, 목화씨 오일, 옥수수 오일, 참깨 오일 및 땅콩 오일의 고정유를 포함한다. 정균 또는 진균증식억제 농도의 향미생물제는 페놀 또는 크레졸, 수은제, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조산 에스테르, 티메로살, 벤즈알코늄 클로라이드 및 벤즈에토늄 클로라이드를 포함하는 다중-용량 용기에서 포장된 비경구 제제에 부가될 수 있다. 등장제는 염화나트륨 및 텍스트로오스를 포함한다. 버퍼는 포스페이트 및 시트레이트를 포함한다. 항산화제는 나트륨 바이설페이트를 포함한다. 국소 마취제는 프로카인 하이드로클로라이드를 포함한다. 현탁제 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 폴리비닐 피롤리돈을 포함한다. 유화제는 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80)을 포함한다. 금속 이온의 금속이온봉쇄제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함한다. 약학 담체는 또한 수산화성 비히클용 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜; 및 pH 조정용 수산화나트륨, 염산, 시트르산 또는 락트산을 포함한다.

[0847] 약학 조성물은 대상체에 임의의 투여 경로를 위하여 제형화될 수 있다. 투여 경로의 특이적 예는 비강내, 경구, 폐, 경피, 진피내, 및 비경구를 포함한다. 피하, 근육내 또는 정맥내 주사를 특징으로 하는 비경구 투여가 또한 본원에서 고려된다. 주사제는 액체 용액 또는 서스펜션, 주사에 앞서 용액 또는 서스펜션에 적합한 고체 형태로 서 또는 에멀전으로서, 종래의 형태로 제조될 수 있다. 주사제, 용액 및 에멀전은 또한 하나 이상의 부형제를 함유한다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 염수, 텍스트로오스, 글리세롤 또는 에탄올이다. 또한, 원한다면, 투여되는 약학 조성물은 또한 소량의 비독성 보조 물질 예컨대 습윤 또는 유화제, pH 완충제, 안정제, 용해도 인핸서, 및 다른 상기 제제, 예컨대 예를 들어, 아세트산나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트 및 사이클로텍스트린을 함유할 수 있다.

[0848] 항체의 비경구 투여용 제제는, 피하 정제, 주사용 멸균된 서스펜션, 사용 직전에 비히클과 조합될 준비된 멸균된 건조 불용성 생성물 및 멸균된 에멀전을 포함하여, 사용 직전에 용매와 조합될 준비된, 주사용 멸균된 용액, 멸균된 건조 가용성 생성물, 예컨대 동결건조된 분말을 포함한다. 용액은 수성 또는 비수성일 수 있다.

[0849] 정맥내로 투여되면, 적합한 담체는 생리적 염수 또는 포스페이트 완충된 염수 (PBS), 및 증점제 및 가용화제, 예컨대 글루코오스, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜 및 이들의 혼합물을 함유하는 용액을 포함한다.

[0850] 항체를 포함하는 국소 혼합물은 국소 및 전신 투여로 기재된 바와 같이 제조된다. 수득한 혼합물은 용액, 서스펜션, 에멀전 등등일 수 있고 크림, 젤, 연고, 에멀전, 용액, 엘릭시르, 로션, 서스펜션, 팅크, 페이스트, 포움, 에어로졸, 관주, 스프레이, 좌약, 붕대, 진피 패치 또는 국소 투여에 적합한 임의의 다른 제형으로서 제형화될 수 있다.

[0851] 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 국소 적용을 위하여, 예컨대 흡입에 의해 에어로졸로서 제형화될 수 있다 (참고, 예를 들어, 염증성 질병, 특히 천식의 치료에 유용한 스테로이드의 전달용 에어로졸을 기

재하는, 미국 특허 번호 4,044,126, 4,414,209 및 4,364,923). 기도에 투여를 위한 이들 제형은 단독으로 또는 불활성 담체 예컨대 락토오스와 조합으로, 분무기용 에어로졸 또는 용액의 형태, 또는 취입용 초미세 분말일 수 있다. 그와 같은 경우에, 제형의 입자는, 일 구현예에서, 50 마이크론 미만의 직경을 갖고, 일 구현예에서 10 마이크론 미만이다.

[0852] 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 국소 또는 국부 적용용, 예컨대 피부 및 점막에 대한 국소 적용용, 예컨대 눈에서, 겔, 크림, 및 로션의 형태로 그리고 눈에 적용용 또는 낭내 또는 척수내 적용용으로 제형화될 수 있다. 국부 투여는 경피 전달용 및 또한 눈 또는 점막에 투여용, 또는 흡입 요법용으로 고려된다. 항체 단독 또는 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합으로 점비액은 또한 투여될 수 있다.

[0853] 이온침투 및 전기영동 디바이스를 포함하는 경피 패치는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려지고, 항체의 투여에 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 패치는 하기에서 개시되어 있다: 미국 특허 번호 6,267,983, 6,261,595, 6,256,533, 6,167,301, 6,024,975, 6,010715, 5,985,317, 5,983,134, 5,948,433, 및 5,860,957.

[0854] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약학 조성물은, 용액, 에멀전 및 다른 혼합물로서 투여용으로 재구성될 수 있는, 동결건조된 분말이다. 또한 고형물 또는 겔로서 재구성 및 제형화될 수 있다. 동결건조된 분말은 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 적합한 용매에 용해시킴으로써 제조된다. 일부 구현예에서, 동결건조된 분말은 멸균된다. 용매는 안정성을 개선하는 부형제 또는, 분말로부터 제조되는, 분말 또는 재구성된 용액의 다른 약리적 성분을 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는, 비제한적으로, 텍스트로오스, 소르비톨, 푸룩토오스, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코오스, 수크로오스 또는 다른 적합한 제제를 포함한다. 용매는 또한, 일 구현예에서, 약 중성 pH로 당해 분야의 숙련가에게 공지된 버퍼, 예컨대 시트레이트, 나트륨 또는 칼륨 포스페이트 또는 다른 상기 버퍼를 함유할 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 표준 조건하에서 용액의 후속 멸균된 여과 그 다음 동결건조는 원하는 제형을 제공한다. 일 구현예에서, 수득한 용액은 동결건조용 바이알로 할당될 것이다. 각각의 바이알은 화합물의 단일 복용량 또는 다중 복용량을 함유할 것이다. 동결건조된 분말은 적절한 조건하, 예컨대 약 4°C 내지 실온에서 보관될 수 있다.

[0855] 주사용 물과 이러한 동결건조된 분말의 재구성은 비경구 투여에서 사용을 위한 제형을 제공한다. 재구성을 위하여, 동결건조된 분말은 멸균수 또는 다른 적합한 담체에 부가된다. 정밀량은 선택된 화합물에 의존한다. 상기 양은 실험적으로 결정될 수 있다.

[0856] 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 본원에서 제공된 다른 조성물은 또한 치료받는 대상체의 신체의 특정한 조직, 수용체, 또는 다른 영역에 표적화되도록 제형화될 수 있다. 많은 상기 표적화 방법은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진다. 모든 상기 표적화 방법은 즉석 조성물에서 사용을 위하여 본원에서 고려된다. 표적화 방법의 비제한적 예로, 참고, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542 및 5,709,874. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 종양에 표적화된다.

[0857] 생체내 투여에 사용되는 조성물은 멸균될 수 있다. 이는, 예를 들어, 멸균된 여과 막을 통한 여과로 쉽게 달성된다.

[0858] 1.3 용도 및 방법

[0859] 1.3.1 치료 용도 및 방법

[0860] 일 측면에서, 필요한 대상체에게 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조성물의 투여를 포함하는, 대상체에서 하나 이상의 면역 기능 또는 반응의 조절 방법이 본원에서 제공된다. 특이적 측면에서, 필요한 대상체에게 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조성물의 투여를 포함하는, 대상체에서 하나 이상의 면역 기능 또는 반응의 활성화, 향상 또는 유도 방법이 본원에서 제공된다. 특이적 구현예에서, 필요한 대상체에게 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 조성물의 투여를 포함하는, 하나 이상의 면역 기능 또는 반응을 활성화 또는 향상시키는 것이 요망되는 질환의 예방 및/또는 치료 방법이 본원에서 제공된다. 다른 특이적 구현예에서, 상기 방법은 병용 요법을 포함하고, 여기서 상기 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 하나 이상의 면역 기능 또는 반응을 활성화 또는 향상시키기 위해, 또 다른 요법, 예컨대 아래 기재된 것들과 조합으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 보조제로서 항원성 조성물과 조합으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항원성 조성물은 암 또

는 종양 항원 (예를 들어, 백혈병에서 bcr/abl 항원, 자궁경부암에 관련된 종양발생 바이러스의 HPV E6 및 E7 항원, 흑색종에서 또는 흑색종에 관련된 MAGE1 및 MZ2-E 항원, 또는 유방암에서 또는 유방암에 관련된 MVC-1 및 HER-2 항원)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원성 조성물은 병원체로부터 유도된 항원 (예를 들어, 바이러스 항원, 기생충 항원, 박테리아 항원 또는 진균 항원)을 포함한다. 바이러스 항원의 예는 하기를 포함한다: 인플루엔자 바이러스의 핵단백질 (NP), HIV 항원 (예를 들어, HIV의 gag 단백질, HIV env 단백질 (예를 들어, gp120 및/또는 gp41), HIV Nef 단백질, HIV Pol 단백질, HIV 역전사효소, 또는 HIV 프로테아제), 에볼라 바이러스 (EBOV) 항원 (예를 들어, EBOV NP 또는 당단백질), 천연두 항원, 간염 A, B 또는 C 바이러스 항원, 인간 리노바이러스 항원, 단순 포진 바이러스 항원, 폴리오바이러스 항원, 구제역 바이러스 (FMDV) 항원, 광견병 바이러스 항원, 로타바이러스 항원, 콕사키 바이러스 항원, 및 인간 유두종 바이러스 (HPV) 항원. 박테리아 항원의 예는 하기를 포함한다: 보테툴라 페르투스시스 (예를 들어, P69 단백질 및 섬유상 적혈구응집소 (FHA) 항원), 비브리오 콜레라에, 바실러스 안트라시스, 및 E. 콜리 항원 예컨대 E. 콜리 열 불안정한 독소 B 서브유닛 (LT-B), E. 콜리 K88 항원, 및 창자독소생성 E. 콜리 항원.

[0861]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조합으로"는 1 초과 요법 (예를 들어, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 언급한다. 용어 "조합으로"의 사용은 요법이 질병 또는 질환을 갖는 대상체에게 투여되는 순서, 또는 투여의 경로를 제한하지 않는다. 제1 요법 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)는, 이의 질병 또는 질환 또는 증상을 갖는 대상체에게 제2 요법 (예를 들어, 예방제 또는 치료제)의 투여 이전 (예를 들어, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 또는 12 주 이전), 동시, 또는 이후 (예를 들어, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 또는 12 주 이후) 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합으로 대상체에게 투여된 요법 (예를 들어, 제제)는 동일한 조성물 (예를 들어, 약학 조성물)에 투여된다. 다른 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합으로 투여된 요법 (예를 들어, 제제)는 대상체에게 상이한 조성물 (예를 들어, 2 이상의 약학 조성물)로 투여된다. 2개의 조성물이 동일한 또는 상이한 횟수로 및/또는 동일한 또는 상이한 투여의 경로로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 백신 조성물에 의해 유인된 면역 반응을 유도, 활성화 또는 향상시키기 위해 백신 조성물과 조합으로 대상체에게 투여된다. 일 구현예에서, 백신 조성물은 암 백신이다. 암 백신은 하나 이상의 암 항원에 대하여 개체 또는 대상체에서 내인성 면역 반응을 자극 또는 유인하는 제제, 분자, 또는 면역원이다. 암 항원은 종양 관련된 펩타이드, 또는 면역 반응을 유도 또는 향상시키는 단백질일 수 있고 그리고, 예를 들어, 하기를 포함하는 종양 관련된 유전자 및 인코딩된 단백질로부터 유도된다: MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A7, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-A13, GAGE-1, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7, GAGE-8, BAGE-1, RAGE-1, LB33/MUM-1, PRAME, NAG, MAGE-Xp2 (MAGE-B2), MAGE-Xp3 (MAGE-B3), MAGE-Xp4 (AGE-B4), 티로시나아제, 뇌 글리코겐 포스포릴라아제, Melan-A, MAGE-C1, MAGE-C2, NY-ESO-1, LAGE-1, SSX-1, SSX-2(HOM-MEL-40), SSX-1, SSX-4, SSX-5, SCP-1, CT-7, 알파-악티닌-4, Bcr-Abl 융합 단백질, Casp-8, 베타-카테닌, cdc27, cdk4, cdkn2a, coa-1, dek-can 융합 단백질, EF2, ETV6-AML1 융합 단백질, LDLR-푸코실전달효소AS 융합 단백질, HLA-A2, HLA-A11, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-2, 및 3, 네오-PAP, 미오신 부류 I, OS-9, pml-RAR α 융합 단백질, PTPRK, K-ras, N-ras, 트리오스 포스페이트 이소머라스, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, Mage-C2, NA-88, /Lage-2, SP17, 및 TRP2-Int2, (MART-I), gp100 (Pmel 17), TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, p15(58), CEA, NY-ESO (LAGE), SCP-1, Hom/Mel-40, p53, H-Ras, HER-2/neu, BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, 엠슈타인 바르 바이러스 항원, EBNA, 인간 파필로마바이러스 (HPV) 항원 E6 및 E7, TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, 태그-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 베타-카테닌, CDK4, Mum-1, p16, TAGE, PSMA, PSCA, CT7, 텔로머라제, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, .알파.-태아단백, 13HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB\170K, NYCO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (Mac-2 결합 단백질\사이클로필린 C-관련된 단백질), TAAL6, TAG72, TLP, 및 TPS. 암 백신은 면역 시스템에 의한 암 세포의 인식을 증가시키는데 또는 림프구 활성화를 통한 항-종양 반응을 향상시키는데 유용하다. 효과기 T 세포는 양쪽 MHC 및 TcR에 대한 결합에 최적화된 펩타이드, 면역 우세한 펩타이드, DNA 인코딩 종양 항원, 재조합 바이러스 인코딩 종양 항원 또는 항원 펄스된 항원-제시 세포를 이용하여 온전한 종양 세포 또는 추출, 정제된 항원을 이용한 면역화로 성공적으로 생성되고 있다. 일부 구현예에서, 면역 인식 및 세포 팽창의 향상은 공동자극인자 및 사이토카인의 사용, 사이토카인, 시험관내 항원-펄스된 및 활성화된 자가조직 수지상 세포를 발현하기 위한 벡터의 주사

및 음성 조절물질의 블록킹 (예를 들어, 면역 체크포인트 표적 치료제의 이용) 및 T-조절 세포의 감소에 의해 개선될 수 있다.

[0862] 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 열충격 단백질 기반 종양 백신 또는 열충격 단백질 기반 병원체 백신과 조합으로 대상체에게 투여된다. 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합으로 사용하기 위한 열충격 단백질 기반 종양 백신 또는 열충격 단백질 기반 병원체 백신에 관하여 아래 섹션 5.4.1.1 및 5.4.1.2 참고.

[0863] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-GITR 항체의 작용적 효과를 유도, 활성화 또는 향상시키기 위해 보조제와 조합으로 투여된다. 다양한 보조제는 치료 맥락에 따라 사용될 수 있다. 적절한 보조제의 비제한적 예는, 예를 들어, 하기를 포함한다: 완벽한 프로인트 보조제 (CFA), 불완전한 프로인트 보조제 (IFA), 모타니드(motaniide) ISA (불완전한 셉픽(seppic) 보조제), Ribi 보조제 시스템 (RAS), Titer Max, 뮤라밀 펩타이드, 신텍스(Syntex) 보조제 제형 (SAF), 명반 (알루미늄 하이드록사이드 및/또는 알루미늄 포스페이트), 알루미늄 염 보조제, Gerbu[®] 보조제, 니트로셀룰로오스 흡수된 항원, 캡슐화된 또는 포착된 항원, 면역-자극 복합체 예컨대 사포닌, Quil A, QS-21 및 기타. 다른 보조제는 CpG 올리고뉴클레오타이드 및 이중가닥 RNA 분자, 예컨대 폴리(A), 폴리(U)를 포함한다. 상기 보조제의 조합이 또한 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 보조제는 사포닌, 예컨대 QS-21, QS-21 및 3 데-O-아실화된 모노포스포릴 지질 A (3 D-MPL), 및 미국 특허 번호 6,645,495; 7,029,678 및 7,858,589, 각각에 개시된 바와 같이 면역자극성 올리고뉴클레오타이드 및 사포닌 보조제이다.

[0864] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 GITR-반응성 세포 (예를 들어, T 세포)의 생체외 인큐베이션을 포함하는 GITR-반응성 세포 (예를 들어, T 세포, 예컨대 효과기 T-세포)의 자극의 향상 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, GITR-반응성 세포는 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 인큐베이션 이전, 동시 또는 이후 자극제 (예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 인큐베이션된다. 특정 구현예에서, GITR-반응성 세포 (예를 들어, T 세포)는 대상체 (예를 들어, 인간)으로부터 단리된다. 일부 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로 자극 이후 GITR-반응성 세포는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여된다. GITR-반응 세포 (예를 들어, T 세포)는 세포가 본래 단리되는 이외의 동일한 또는 상이한 대상체에게 투여될 수 있다.

[0865] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 GITR-반응성 세포 (예를 들어, T 세포)의 인큐베이션을 포함하는 GITR-반응성 세포 (예를 들어, T 세포)의 활성화 방법이 본원에서 제공된다. 특정 구현예에서, GITR-반응성 세포는 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 인큐베이션 이전, 동시 또는 이후 자극제 (예를 들어, T 세포 수용체 복합 자극제 예컨대, 예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 인큐베이션된다. 일부 구현예에서, GITR-반응성 세포 (예를 들어, T 세포)는 대상체 (예를 들어, 인간)로부터 단리되었다. 특정 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 활성화 이후 GITR-반응성 세포는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여된다. GITR-반응성 세포 (예를 들어, T 세포)는 세포가 본래 단리되는 이외의 동일한 또는 상이한 대상체에게 투여될 수 있다.

[0866] 일부 구현예에서, GITR에 반응성인 세포 (즉, GITR-반응성 세포)는 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 갖는 세포 배양액에서 인큐베이션되고, 대상체에게 투여되어 면역 기능을 향상시키고 (예를 들어, GITR-반응성 세포, 예컨대 T 세포의 팽창/증식을 향상시키고, 및/또는 T 세포 효과기 기능을 향상시키고) 및/또는 암을 치료 및/또는 감염성 질병을 예방 또는 치료한다. 암 및 감염성 질병의 예는 본원에서 제공된다. 참고, 예를 들어, 예시적인 방법에 대하여 아래 실시예 7. 특이적 구현예에서, GITR-반응성 세포는 효과기 T 세포 (예를 들어, CD4⁺ 및 CD8⁺)이다. 일부 구현예에서, GITR-반응성 세포는 대상체로부터 단리된다. 일부 구현예에서, GITR-반응성 세포는 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 인큐베이션 이전 GITR 발현에 대하여 평가된다. 특정 구현예에서, GITR-반응성 세포는 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 인큐베이션 이전, 동시, 또는 이후 미토겐 (예를 들어, T 세포 미토겐, 예컨대, 예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체)로 인큐베이션된다. GITR 반응성 세포는, 예를 들어, 5 분, 10 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 8 시간, 12 시간, 18 시간, 24 시간 이상 동안 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 인큐베이션될 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체에게

투여되는 GTR-반응성 세포는 대상체로부터 유도되었다 (즉, GTR-반응성 세포가 자가조직이다). 다른 구현예에서, 대상체에게 투여되는 GTR-반응성 세포는 상이한 대상체로부터 유도되었다. 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 인큐베이션 이후 GTR-반응성 세포는 당업자에게 공지된 임의의 경로 (예를 들어, 비경구 투여, 예컨대 피하, 정맥내, 또는 근육내 투여, 또는 종양내 투여)를 통해 대상체에게 국소로 또는 전신으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체에게 투여된 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 인큐베이션 이후 GTR-반응성 세포의 적합한 용량은 적어도 100, 200, 300, 400, 500, 700, 1,000, 5,000, 10,000, 25,000, 50,000, 100,000, 1×10^6 , 1×10^7 , 또는 1×10^8 세포일 수 있다. 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 인큐베이션 이후 GTR-반응성 세포는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상 투여될 수 있다. 대상체에게 투여되는 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 인큐베이션 이후 GTR-반응성 세포의 빈도 및 용량은, 예를 들어, 환자의 상태를 포함하는, 몇 개의 인자에 따라 다양할 것이다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 유효량의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에서 기재된 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 T 세포 (예를 들어, $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포)의 팽창 향상 방법이 본원에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 유효량의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에서 기재된 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 $CD8^+$ T 세포의 팽창 향상 방법이 본원에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 유효량의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에서 기재된 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 $CD4^+$ T 세포의 팽창 향상 방법이 본원에서 제공된다. 특이적 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0867] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 유효량의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에서 기재된 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 T 세포 (예를 들어, $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포) 및/또는 T 세포 효과기 기능의 팽창 향상 방법이 본원에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 유효량의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에서 기재된 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 $CD8^+$ T 세포 및/또는 T 세포 효과기 기능의 팽창 향상 방법이 본원에서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 유효량의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에서 기재된 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 $CD4^+$ T 세포 및/또는 T 세포 효과기 기능의 팽창 향상 방법이 본원에서 제공된다.

[0868] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 생체의 T-세포의 인큐베이팅을 포함하는, T-조절 세포의 팽창을 통한 효과기 T-세포의 우선적인 팽창 방법이 본원에서 제공된다. 특정 구현예에서, 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 T-조절 세포를 통한 효과기 T-세포를 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80% 이상만큼 팽창시킨다. 일부 구현예에서, 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 T-조절 세포를 통한 효과기 T-세포를 10% 내지 20%, 15% 내지 25%, 25% 내지 50%, 30% 내지 60%, 50% 내지 75% 또는 65% 내지 85% 만큼 팽창시킨다. 효과기 T-세포 및 T-조절 세포는 세포 표면 마커, 예컨대 실시예 아래에서 개시된 것에 의해 서로 식별될 수 있다. 일부 구현예에서, T-세포는 대상체 (예를 들어, 인간)으로부터 분리되었다. 특정 구현예에서, 팽창 이후 T-세포는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여된다.

[0869] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 유효량의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 T-조절 세포의 팽창을 통한 효과기 T-세포의 우선적인 팽창 방법이 본원에서 제공된다. 특정 구현예에서, 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 T-조절 세포를 통한 효과기 T-세포를 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80% 이상만큼 팽창시킨다. 일부 구현예에서, 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 T-조절 세포를 통한 효과기 T-세포를 10% 내지 20%, 15% 내지 25%, 25% 내지 50%, 30% 내지 60%, 50% 내지 75% 또는 65% 내지 85%만큼 팽창시킨다. 효과기 T-세포 및 T-조절 세포는 세포 표면 마커 및/또는 세포내 마커, 예컨대 실시예 아래에 개시된 것에 의해 서로 식별될 수 있다. 특이적 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0870] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GTR 항체 또는 항원-결합 단편, 또는 이의 조성물로 대상체의 치료는 하기 효과중 1, 2, 3, 4 이상을 달성한다: (i) 질병 또는 이와 관련된 증상의 중증도의 감소 또는 완화; (ii) 질병과 관련된 증상의 지속시간의 감소; (iii) 질병 또는 이와 관련된 증상의 진행의 저해; (iv) 질병 또는 이와 관련된 증상의 퇴행; (v) 환자에게서 존재하는 질병과 관련된 증상의 진행 또는 개시의 예방; (vi) 질병과 관련된 증상의 재발의 저해; (vii) 대상체의 입원의 감소; (viii) 입원 기간의 감소; (ix) 질병을 갖는 대상체의 생

존의 증가; (x) 질병과 관련된 증상의 수의 감소; 및 (xi) 또 다른 요법의 치료 효과(들)의 증대, 개선, 보충, 보완 또는 확대. 대안적인 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 장애, 예컨대 감염성 질병을 예방하는데 사용된다.

[0871] 일부 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조성물은 면역치료제와 조합으로 대상체에게 투여된다. 본원에서 개시된 병용 요법으로 사용을 위한 면역치료제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: Her2/neu 수용체 항체 예컨대 트라스투주맙 (Herceptin[®]로서 시판됨), 항-CD52 항체 예컨대 알렘투주맙 (Campath[®], MabCampath[®] 또는 Campath-1H로서 시판됨), 항-CD33 항체 예컨대 칼리키아마이신에 연결된 켄투주맙 (Mylotarg[®]로서 시판됨), 항-CD20 항체 예컨대 리툭시맙 (Rituxan[®] 및 MabThera[®]로서 시판됨), 이브리투모맙 (Zevalin[®]로서 시판됨), 항-TNF α 항체 예컨대 인플릭시맙 (Remicade[®]로서 시판됨) 또는 아달리무맙 (Humira[®]로서 시판됨), 가용성 TNFR2 분자 예컨대 에타네르셉트 (Enbrel[®]로서 시판됨), IL-2 수용체의 CD25 사슬에 대한 항체 예컨대 바실릭시마맙 (Simulect[®]로서 시판됨), 항-CD40/CD40L 항체 예컨대 인간화된 IgG₁ 항-인간 CD40 항체 (SGN-40), 톨-유사 수용체 효능제 예컨대 모노포스포릴 지질 A (MPL[®]), CpG, 단일가닥 RNA, 뉴클레오타이드, 뉴클레오타이드 유사체, CL087 (TLR7-특이적 리간드), 록소리빈, 폴리이노신폴리시티딜산, 플라젤린, 레시퀴모드, 임미퀴모드, 가르디퀴모드, NOD 리간드 예컨대 무라밀 디펩타이드, 무라부티드, 켈토티글리칸 및 무라밀디펩타이드, CD1d 효능제, 예컨대 α -갈락토실 세라미드 (α -GalCer) 및 트레이틀 세라미드 (ThrCer), 항체 예컨대 Fresolimumab[®] (GC1008), 저해성 TGF- β 동형체 1, 2 또는 3을 표적하는 항체, Fc 융합, 달란트셉트 (알크-Fc), 및 소형 분자 LY2157299 (수용체 키나제 저해제).

[0872] 면역 기능의 향상에 의해 치료될 수 있는 질병은 암 및 감염성 질병을 포함한다. 다양한 암 및 감염성 질병은 아래 기재되어 있다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 암과 관련된 병태 또는 항-암 요법 (예컨대, 예를 들어, 화학요법 또는 방사선)의 투여에서 비롯되는 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 림프구감소증을 치료 또는 관리하기 위해 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 환자에 있어서 하나 이상의 면역 세포 집단 (예를 들어, T 세포 효과기 세포, 예컨대 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포)의 증식 및/또는 효과기 기능을 증가시키기 위해 암으로 진단된 환자에게 투여된다.

[0873] 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 당해 기술에서 잘 알려진 검정, 예를 들어, ELISPOT, ELISA, 및 세포 증식 검정을 이용하여 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 투여되지 않은 대상체에서 면역 기능에 비해 적어도 99%, 적어도 98%, 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 70%, 적어도 60%, 적어도 50%, 적어도 45%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 35%, 적어도 30%, 적어도 25%, 적어도 20%, 또는 적어도 10%만큼, 또는 10% 내지 25%, 25% 내지 50%, 50% 내지 75%, 또는 75% 내지 95%의 범위로 대상체에서 하나 이상의 면역 기능 또는 반응을 활성화 또는 향상 또는 유도한다. 특이적 구현예에서, 면역 기능은 사이토카인 생산 (예를 들어, 인터페론- γ , IL-2, IL-5, IL-10, IL-12, 또는 형질전환 성장 인자 (TGF)- α 와 생산)이다. 또 다른 구현예에서, 면역 기능은, T 세포 (예를 들어, CD3, CD4, 또는 CD8)의 세포 발현 마커의 수를 검출하기 위해, 예를 들어, 유세포측정에 의해 검정될 수 있는, T 세포 증식/팽창이다. 또 다른 구현예에서, 면역 기능은, 예를 들어, ELISA에 의해 검정될 수 있는 항체 생산이다. 일부 구현예에서, 면역 기능은, 예를 들어, 당해 기술에서 잘 알려진 세포독성 검정 또는 다른 검정에 의해 검정될 수 있는 효과기 기능이다. 또 다른 구현예에서, 면역 기능은 Th1 반응이다. 또 다른 구현예에서, 면역 기능은 Th2 반응이다. 또 다른 구현예에서, 면역 기능은 기억 반응이다.

[0874] 특이적 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 향상 또는 유도될 수 있는 면역 기능의 비제한적 예는 효과기 림프구의 증식/팽창 (예를 들어, 효과기 T 림프구의 수의 증가), 효과기 림프구 (예를 들어, 효과기 T 림프구)의 세포자멸사의 저해, 및 Treg의 억제이다. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 향상 또는 유도된 면역 기능은 하기이다: CD4⁺ T 세포 (예를 들어, Th1 및 Th2 헬퍼 T 세포)의 수 또는 활성화의 증식/팽창, CD8⁺ T 세포 (예를 들어, 세포독성 T 림프구, 알파/베타 T 세포, 및 감마/델타 T 세포), B 세포 (예를 들어, 플라즈마 세포), 기억 T 세포, 기억 B 세포, 종양-상주 T 세포, CD122⁺ T 세포, 자연 살해 (NK) 세포, 대식세포, 단핵구, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구, 호염기구 또는

다형핵중성구 백혈구. 일 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 림프구 조상 세포의 증식/팽창 또는 수를 활성화 또는 향상시킨다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 음성 대조군 (예를 들어, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 처리되지 않은, 배양되지 않은, 또는 접촉되지 않은 각 세포의 수)에 비해 대략 적어도 99%, 적어도 98%, 적어도 95%, 적어도 90%, 적어도 85%, 적어도 80%, 적어도 75%, 적어도 70%, 적어도 60%, 적어도 50%, 적어도 45%, 적어도 40%, 적어도 35%, 적어도 30%, 적어도 25%, 적어도 20%, 또는 적어도 10%만큼, 또는 10% 내지 25%, 25% 내지 50%, 50% 내지 75%, 또는 75% 내지 95%의 범위로 $CD4^{+}$ T 세포 (예를 들어, Th1 및 Th2 헬퍼 T 세포), $CD8^{+}$ T 세포 (예를 들어, 세포독성 T 림프구, 알파/베타 T 세포, 및 감마/델타 T 세포), B 세포 (예를 들어, 플라즈마 세포), 기억 T 세포, 기억 B 세포, 중앙-상주 T 세포, $CD122^{+}$ T 세포, 자연 살해 세포 (NK 세포), 대식세포, 단핵구, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구, 호염기구 또는 다형핵중성구 백혈구의 수를 증가시킨다.

[0875] 특정 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체는 TCR 유발과 별개로 인간 GITR의 활성을 유도, 활성화 또는 향상시킨다. 특이적 구현예에서, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 본원에서 기재된 항체는 TCR 유발과 별개로 NF- κ B의 활성을 유도, 활성화 또는 향상시킨다. 특정 구현예에서, NF- κ B의 활성은, 예를 들어, 하기 단계를 포함하는 검정에서 평가될 수 있다: (a) 항-CD3 항체의 부재하에, 예를 들어, 12.5, 10, 5, 2.5, 1.25, 또는 0.625 μ g/ml의 항체 농도로 본원에서 기재된 항체 또는 아이소타입 제어 항체로 NF- κ B-루시페라아제 리포터 구성체 (예를 들어, GloResponse NF- κ B-luc2P 구성체) 및 GITR (예를 들어, 인간 GITR)을 발현하는 T 세포 (예를 들어, 주르캣 세포)의 인큐베이션 단계; 및 (b) 예를 들어, EnVision 다중표지 측정장치 2100을 이용하는, 예를 들어, 인큐베이션의 2, 5, 6, 8 또는 18 시간 이후 루시페라아제 신호의 관독 단계, 여기서 아이소타입 제어 항체에 비해 양성 루시페라아제 신호는 NF- κ B의 활성을 나타낸다. 특정 구현예에서, 루시페라아제 신호는 인큐베이션의 5 시간 이후 관독된다.

[0876] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 T 세포의 접촉을 포함하는 TCR 유발과 별개로 T 세포의 활성화 방법이 본원에서 제공된다. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 T 세포의 접촉을 포함하는 TCR 유발과 별개로 NF- κ B의 활성의 유도, 활성화 또는 향상 방법이 본원에서 제공된다. 특정 구현예에서, NF- κ B의 활성은, 예를 들어, 하기 단계를 포함하는 검정에서 평가될 수 있다: (a) 항-CD3 항체의 부재하에, 예를 들어, 12.5, 10, 5, 2.5, 1.25, 또는 0.625 μ g/ml의 항체 농도에서 본원에서 기재된 항체 또는 아이소타입 제어 항체로 NF- κ B-루시페라아제 리포터 구성체 (예를 들어, GloResponse NF- κ B-luc2P 구성체) 및 GITR (예를 들어, 인간 GITR)을 발현하는 T 세포 (예를 들어, 주르캣 세포)의 인큐베이션 단계; 및 (b) 예를 들어, EnVision 다중표지 측정장치 2100을 이용하여, 예를 들어, 2, 5, 6, 8 또는 18 시간의 인큐베이션 이후 루시페라아제 신호의 관독 단계, 여기서 아이소타입 제어 항체에 비해 양성 루시페라아제 신호는 NF- κ B의 활성을 나타낸다. 특정 구현예에서, 루시페라아제 신호는 5 시간의 인큐베이션 이후 관독된다.

[0877] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 T 세포의 접촉을 포함하는 다작용성 (IFN γ + TNF α) T 세포의 백분율의 증가 방법이 본원에서 제공된다. 다작용성 (IFN γ + TNF α) T 세포의 백분율의 증가는, 예를 들어, 하기 단계를 포함하는 검정에서 평가될 수 있다: (a) 예를 들어, 3-4 일 동안 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO $_2$ 에서, 예를 들어, 다양한 차선 농도 (예를 들어, 0.3-5 μ g/ml)로 항-CD3 항체; 및, 예를 들어, 5 μ g/ml로, GITR (예를 들어, 인간 GITR)에 면역특이적으로 결합하는, 예를 들어, 본원에서 기재된 항체 또는 아이소타입 제어 항체와, 예를 들어, 인간 PBMC의 인큐베이션 단계; (b) 예를 들어, 6 시간 동안 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO $_2$ 에서, 예를 들어, Brefeldin A로 세포의 처리 단계; (c) 예를 들어, 항-CD3 항체, 항-CD4 항체, 및 항-CD8 α 항체를 이용한 세포의 표면의 염색 단계; (d) 예를 들어, 항-IFN γ 항체 및 항-TNF α 항체를 이용한 세포내로 염색 단계; 및 (e) 아이소타입 제어 항체에 비해 다작용성 (IFN γ + TNF α) T 세포의 백분율의 측정 단계. 특이적 구현예에서, 다작용성 (IFN γ + TNF α) T 세포는 다작용성 (IFN γ + TNF α) CD4 $^{+}$ T 세포 및 다작용성 (IFN γ + TNF α) CD8 $^{+}$ T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0878] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 T 세포의 접촉을 포함하는 활성화된 T 세포에서 OX40 및 PD-1의 표면 발현의 증가 방법이 본원에서 제공된다. 활성화된 T 세포에서 OX40 및 PD-1의 표면 발현은, 본원에서 기재된 항체 없이 활성화된 T 세포에서 OX40 및 PD-1의 표면 발현에 비해, 본원에서 기재된 및/또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이 적어도 약 1.2 배, 1.3 배, 1.4 배, 1.5 배, 2 배,

2.5 배, 3 배, 3.5 배, 4 배, 4.5 배, 5 배, 6 배, 7 배, 8 배, 9 배, 10 배, 15 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 100 배, 200 배, 300 배, 400 배, 500 배, 600 배, 700 배, 800 배, 900 배, 또는 1000 배만큼 증가될 수 있다.

[0879] 1.3.1.1 암

[0880] 구체적인 측면에서, 필요한 대상체에게 본원에서 기재된 유효량의 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 조성물의 투여를 포함하는, 암의 치료 방법이 본원에서 제공된다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 조성물은 대상체에게 투여된 단지 활성제이다.

[0881] 암 세포의 증식에 관해 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 효과는 일상적인 검정, 예컨대 방사선평표된 티미딘의 흡수를 평가하는 검정에 의해 검출될 수 있다. 대안적으로, 세포 생존력은 락테이트 탈수소효소 (LDH), 세포 용해시 방출되는 안정한 세포질 효소를 평가하는 검정에 의해, 또는 세포 용해시 [^{51}C r]의 방출에 의해 측정될 수 있다. 일 구현예에서, 괴사는 염료 예컨대 중성 적색, 트립판 블루, 또는 ALAMARTM 청색을 차지하기 위한 세포의 능력 또는 무능에 의해 측정된다 (Page B 등, (1993) Int'l J Oncology 3: 473-6). 상기 검정에서, 세포는 염료를 함유하는 매질에서 인큐베이션되고, 세포는 세정되고, 그리고 염료의 세포성 흡수를 반영하는, 나머지 염료는 분광광도법으로 측정된다.

[0882] 또 다른 구현예에서, 염료는 설포로다민 B (SRB)이고, 단백질에 이의 결합은 세포독성의 평가로서 사용될 수 있다 (Skehan P 등, (1990) J Nat Cancer Inst 82: 1107-12). 추가의 또 다른 구현예에서, 테트라졸륨 염, 예컨대 MTT는 살아 있는, 그러나 죽지 않은 세포의 검출에 의해 포유동물 세포 생존 및 증식에 대하여 정량적 비색계 검정에서 사용된다 (참고, 예를 들어, Mosmann T (1983) J Immunol 방법 65: 55-63).

[0883] 다른 구현예에서, 세포자멸사 세포는 배양액의 양쪽 부착된 및 "부유" 구획에서 측정된다. 양쪽 구획은 상청액의 제거, 부착된 세포의 트립신화, 및 양쪽 제체의 조합 그 다음 원심분리 세정 단계 (10 분, 2000 rpm)에 의해 수집된다. 세포자멸사의 유의미한 양을 수득하기 위해 설파린 및 관련된 화합물로 종양 세포 배양액 처리용 프로토콜은 문헌 (참고, 예를 들어, Piazza GA 등, (1995) Cancer Res 55: 3110-6)에 기재되어 있다. 상기 방법의 특징은 양쪽 부유 및 부착된 세포의 수집, 세포자멸사의 관찰을 위한 최적의 치료 시간 및 용량 범위의 확인, 및 최적의 세포 배양 조건의 확인을 포함한다.

[0884] 또 다른 구현예에서, 세포자멸사는 DNA 단편화의 평가로 정량화된다. DNA 단편화의 정량적 시험관내 결정을 위한 상업적 측광 방법은 이용가능하다. TUNEL (단편화된 DNA에서 표지된 뉴클레오타이드의 편입을 검출) 및 ELISA-기반 검정을 포함하는, 상기 검정의 예는 하기에 기재된다: Biochemica, (1999) 2: 34 37 (Roche Molecular Biochemicals). 추가의 또 다른 구현예에서, 세포자멸사는 형태적으로 관측될 수 있다.

[0885] 상기 검정이 수행될 수 있는 암 세포주는 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려진다. 세포자멸사, 괴사 및 증식 검정은 또한 1차 세포, 예를 들어, 조직 외식편 상에서 수행될 수 있다.

[0886] 특이적 구현예에서, 암을 갖는 대상체 (일부 구현예에서, 암에 대한 동물 모델)에게 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 조성물의 투여는 적어도 1, 2, 3, 4 이상의 하기 효과를 달성한다: (i) 암의 하나 이상의 증상의 중증도의 감소 또는 완화; (ii) 암과 관련된 하나 이상의 증상의 지속시간의 감소; (iii) 암과 관련된 증상의 재발의 예방; (iv) 대상체의 입원의 감소; (v) 입원 기간의 감소; (vi) 대상체의 생존의 증가; (vii) 또 다른 요법의 치료 효과의 향상 또는 개선; (viii) 암과 관련된 하나 이상의 증상의 진행 또는 개시의 저해; (ix) 암과 관련된 증상의 수의 감소; (x) 당해 기술에서 잘 알려진 방법에 의해 평가된 바와 같이 삶의 질의 개선; (xi) 종양의 재발의 저해; (xii) 종양 및/또는 이와 관련된 하나 이상의 증상의 진행의 저해; (xiii) 종양의 성장의 감소; (xiv) 종양 크기 (예를 들어, 용적 또는 직경)의 축소; (xv) 새로 형성된 종양의 형성의 감소; (xvi) 1차적, 국지적 및/또는 전이성 종양의 박멸, 제거, 또는 제어; (xvii) 전이의 수 또는 크기의 감소; (xviii) 사망률의 감소; (xix) 재발 없는 생존의 증가; (xx) 종양의 크기가 유지되고 당업자에게 이용가능한 종래의 방법, 예컨대 자기 공명 영상 (MRI), 역학적 콘트라스트-향상된 MRI (DCE-MRI), X-선, 및 전산화 단층촬영법 (CT) 스캔, 또는 양전자 방출 단층촬영 (PET) 스캔에 의해 측정된 바와 같이 표준 요법의 투여 이후 종양 미만만큼 증가하거나 증가하지 않음; 및/또는 (xxi) 환자에 있어서 차도의 기간의 증가.

[0887] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 2 이상의 상이한 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 암을 치료하기 위해 하나

이상의 다른 요법, 예를 들어, 항-암 제제, 사이토카인, 세포성 백신 또는 항-호르몬제와 조합으로 대상체에게 투여된다.

[0888] 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 암 세포를 파괴하기 위해, 예를 들어, x-선, 감마선 및 다른 공급원의 방사선의 사용을 포함하는 방사선 요법과 조합으로 투여된다. 특이적 구현예에서, 방사선 치료는 방사선이 원격 공급원으로부터 유도되는 원격요법 또는 외부 빔 방사선으로서 투여된다. 다른 구현예에서, 방사선 치료는 방사성 공급원이 암 세포 또는 종양 덩어리에 근접한 신체 내부에 배치되는 내부 요법 또는 근접요법으로서 투여된다. 일 측면에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-암 요법으로 인해 절충된 면역 시스템을 갖는 암 환자에 있어서 면역 기능 또는 반응을 활성화 또는 향상시킬 수 있다.

[0889] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 화학요법과 조합으로 대상체에게 투여된다. 일 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 방사선 요법 또는 화학요법 이전, 동안 또는 이후 사용될 수 있다. 화학치료제의 예는 하기를 포함한다: 사이클로포스파마이드, 메토틱렉세이트, 사이클로스포린 A, 레플루노마이드, 시스플라틴, 이포스파마이드, 탁산 에컨대 탁솔 및 파클리탁솔, 토포이소머라제 I 저해제 (예를 들어, CPT 11, 토포테칸, 9 AC, 및 GG 211), 젬시타빈, 비노렐빈, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실 (5-FU), 류코보린, 비노렐빈, 테모달, 사이코칼라신 B, 그라마이시딘 D, 에메틴, 미토마이신, 에토포시드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 독소루비신, 다우노루비신, 디하이드록시안트라신 디온, 미톡산트론, 미트라마이신, 악티노마이신 D, 1 테하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 및 퓨로마이신 동족체, 및 사이톡산.

[0890] 일 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 사이클로포스파마이드, 예를 들어, 낮은 용량의 사이클로포스파마이드와 조합으로 대상체에게 투여된다. 사이클로포스파마이드 (Elostan, 사이톡산)은 낮은 용량 (예를 들어, 정맥내로 투여된 경우 최대 300 mg/m^2 , 300 mg/m^2 또는 약 300 mg/m^2)으로 사용된 경우 면역조절 기능을 갖는 화학치료제이다. 특이적으로, 낮은 용량의 사이클로포스파마이드는 조절 T 세포 (Treg) (예를 들어, CD4+CD25+FoxP3+ 세포 또는, 대안적으로, CD45+CD3+CD4+CD8-FOXP3+CD25hiCD127- 세포)의 수 및 증식성 수용력을 감소시킬 수 있고 면역-억제성 네트워크를 조절할 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로포스파마이드 투여의 복용량은 약 50 mg/m^2 , 100 mg/m^2 , 200 mg/m^2 , 300 mg/m^2 , 500 mg/m^2 이상이다. 일부 구현예에서, 사이클로포스파마이드 투여의 복용량은 10 mg/m^2 내지 100 mg/m^2 , 50 mg/m^2 내지 200 mg/m^2 , 50 mg/m^2 내지 300 mg/m^2 , 50 mg/m^2 내지 500 mg/m^2 의 범위이다. 일부 구현예에서, 사이클로포스파마이드는 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 초기 투여 이전 또는 이후 1 시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 8 시간, 12 시간, 1 일, 5 일 이상 이내에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 전이성 신장 세포 암종 (RCC)의 치료를 위하여 사이클로포스파마이드, 예를 들어, 낮은 용량 사이클로포스파마이드와 조합으로 사용된다.

[0891] 일 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Treg-저해성 제제와 조합으로 대상체에게 투여된다. Treg-저해성 제제의 예는, 예를 들어, 장기 이식에서 면역 억제의 유도에 사용된 인간 항-CD25 모노클로날 항체인 Zenapax[®] (다클리주맵) (Roche)를 포함한다. 다클리주맵은, 또한 Treg의 유지용 신호인, CD25에 결합하는 IL-2를 차단한다. Treg를 저해하는 또 다른 제제는 신장 세포 암종 (RCC) 및 다른 암의 치료로 승인된 작은 분자, 다중-표적화된 티로신 키나제 저해제인 Sutent[®] (수니티닙) (Pfizer)이다. Treg를 저해할 수 있는 또 다른 제제는 1-메틸-D-트립토판 (1-MT), 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO)의 경쟁적 저해제이다. IDO는 특정 정상 및 신생물성 세포에서 발현된 면역억제성 제제이고 암 환자에 있어서 Treg의 증가와 관련될 수 있다. 추가의 Treg 저해제는 종양 미세환경에 대한 Treg의 추적을 차단하는 제제를 포함한다. 상기 제제는 특정 케모카인 및 케모카인 수용체 에컨대 CCL17, CCL22 및 CCR4에 대한 항체를 포함할 수 있다.

[0892] 본원에서 기재된 방법에 따라 사용될 수 있는 Treg-저해성 제제의 추가 예는 다목적으로 그 전체가 본원에서 참조로 편입되는 하기 특허 출원에서 개시되어 있다: 미국 특허 공개 번호 US 2009/0214533, US 2012/0142750, US 2011/0305713, US 2009/0004213, US 2012/0219559, US 2010/0278844, US 2013/0323283 및 US 2008/0152665.

[0893] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 수술 이전, 동안 또는 이후 투여될 수 있다.

- [0894] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 면역 조절물질 또는 항체와 조합으로 대상체에게 투여된다. 면역 조절물질 또는 항체는, 비제한적으로, 보조제, 항원, 항-CD3 (예를 들어, OKT3), 체크포인트 표적 치료제 또는 조절물질, 또는 인터류킨일 수 있다. 용어들 "체크포인트 표적 치료제" 또는 "체크포인트 조절물질"은 상호교환적으로 사용될 수 있고, 면역 시스템 체크포인트의 조절 분자 (예를 들어, 수용체 또는 리간드일 수 있는, 예를 들어, 공-저해성 체크포인트 분자 (예를 들어, 단백질) 또는 공-자극성 체크포인트 분자 (예를 들어, 단백질))의 발현 또는 활성을 선택적으로 조절하는 제제를 언급할 수 있다. 체크포인트 표적 치료제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: 체크포인트 분자의 효능제, 체크포인트 분자의 길항제, 체크포인트 분자를 선택적으로 표적하는 폴리펩타이드 (예를 들어, 펩타이드 리간드, 항체, 항체 단편); 체크포인트 분자를 선택적으로 표적하는 작은 분자; 및 체크포인트 분자의 발현 또는 활성을 선택적으로 조절하는 조절성 핵산 (예를 들어, siRNA, miRNA). 일 구현예에서, 체크포인트 표적 치료제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: PD-1의 길항제, PD-L1의 길항제, PD-L2의 길항제, CTLA-4의 길항제, TIM-3의 길항제, LAG-3의 길항제, GITR의 효능제, 및 OX40의 효능제. 따라서, 일부 구현예에서, 항-GITR 작용적 항체 (예를 들어, Hum231#1, Hum231#2 또는 Hum231#2w) 또는 이의 항원-결합 단편은, 단일 약학 조성물에서, 또는 함께 또는 별도로 투여된 별도의 약학 조성물에서, 예를 들어, 항-CTLA-4 길항제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 또 다른 체크포인트 표적 치료제와 조합으로 투여될 수 있다.
- [0895] 일부 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 OX40의 효능제 및/또는 LAG-3, TIM-3, PD-1 및/또는 CTLA-4의 길항제(들)을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 대상체에 있어서 암의 치료 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 하기로부터 선택된다: 다형성 교모세포종, 전이성 흑색종, 저항성 전이성 흑색종, 전이성 난소암, 전이성 신장 세포 암종, 머리 및 목 암, 위암, 식도암, 비-소 세포 폐암, 소아 뇌종양, 낮은-등급 성상세포종, 뇌실막세포종, 및 수아세포종.
- [0896] 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CTLA-4 신호 전달을 (부분적으로 또는 완전히) 저해하는 제제, 예컨대 인간 CTLA-4 (예를 들어, 트레멜리무맵 (Pfizer); 이필리무맵 (Yervoy[®], Bristol-Myers Squibb)) 또는 CTLA-4-Ig 융합 단백질에 특이적으로 결합하는 항체와 조합으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 전이성 난소암의 치료를 위하여 CTLA-4의 길항제 (예를 들어, 트레멜리무맵 또는 이필리무맵)과 조합으로 사용된다. 일부 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 CTLA-4의 길항제 (예를 들어, 트레멜리무맵 또는 이필리무맵)에 저항성인 전이성 난소암의 치료를 위하여 CTLA-4의 길항제 (예를 들어, 트레멜리무맵 또는 이필리무맵)과 조합으로 사용된다. 일부 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 CTLA-4의 길항제 (예를 들어, 트레멜리무맵 또는 이필리무맵)은 다형성 교모세포종의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 반복된다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 새로 진단된다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 비-메틸화된 MGMT 프로모터를 갖는 대상체에 있다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 베바시주맵 요법에 대해 난치성이다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 베바시주맵 요법을 받지 않는 대상체에 있다. 본원에서 개시된 치료 방법에서 사용될 수 있는 항-CTLA-4 항체의 예는, 다목적으로 그 전체가 본원에서 참조로 편입되는, 하기 특허 및 특허 출원에서 개시되어 있다: 국제 공개 번호 WO 00/037504, WO 01/014424 및 WO 09/100140; 미국 특허 번호 6,207,156 및 7,034,121. 본원에서 기재된 방법에 따라 사용될 수 있는 항-CTLA-4 항체의 추가 예는, 다목적으로 그 전체가 본원에서 참조로 편입되는, 하기 특허 및 특허 출원에서 개시되어 있다: 미국 특허 번호 7,465,446, 8,263,073; 8,142,778 및 8,226,946; 및 미국 출원 번호 US 2003/086930, US 2005/226875, US 2007/243184, US 2009/123477 및 US 2011/044953.
- [0897] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 LAG-3 신호 전달을 (부분적으로 또는 완전히) 저해하는 제제, 예컨대 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체와 조합으로 투여된다. 본원에서 기재된 치료 방법에서 사용될 수 있는 항-LAG-3 항체 또는 이의 항체 단편의 예는, 다목적으로 그 전체가 본원에서 참조로 편입되는, 하기 특허 및 특허 출원에서 개시되어 있다: 미국 특허 번호 6,143,273 및 6,197,524; 미국 특허 공개 번호 US 2011/0150892, US 2010/0233183 및 US 2010/196394.
- [0898] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 TIM-3 신호 전달을 (부분적으로 또는 완전히) 저해하는 제제, 예컨대 인간 TIM-3에 특이적으로 결합하는 항체와 조합으로 투여된다. 본원에서 기재된 치료 방법에서 사용될 수 있는 항-TIM-3 항체 또는 이의 항체 단편의 예는, 다목적으로 그 전체가 본원에서 참조로 편입되는, 하기 특허 및 특허 출원에서 개시되어 있다: 미국 특허 번호 7,470,428 및 8,101,176; 미국 공개 번호 US 2013/0022623, US 2010/0100131, US 2010/0100131 및 US 2010/061992.

- [0899] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1 신호 전달을 (부분적으로 또는 완전히) 저해하는 제제, 예컨대 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체와 조합으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항체 단편은 본원에서 기재된 바와 같이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵 (BMS-936558 또는 MDX1106) 또는 램브롤리주맵 (MK-3475) 또는 피달리리주맵 (CT-011)이다. 본원에서 개시된 치료 방법에서 사용될 수 있는 항-PD-1 항체의 추가의 비제한적 예는, 다목적으로 그 전체가 본원에서 참조로 편입되는, 하기 특허 및 특허 출원에서 개시되어 있다: 미국 특허 번호 6,808,710; 7,488,802; 8,008,449; 8,114,845 및 8,168,757, 미국 공개 번호 US 2013/0202623 및 PCT 공개 번호 WO 2013/033091.
- [0900] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-L1 활성을 (부분적으로 또는 완전히) 저해하는 제제, 예컨대 인간 PD-L1을 특이적으로 결합하는 항체와 조합으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736 또는 MSB0010718C이다. 본원에서 개시된 치료 방법에서 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체의 추가 비제한적 예는, 다목적으로 그 전체가 본원에서 참조로 편입되는, 하기 특허 및 특허 출원에서 개시되어 있다: 미국 특허 번호 8,168,179 및 미국 공개 번호 US 2010/0203056 및 US 2003/0232323. 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-L2 활성을 (부분적으로 또는 완전히) 저해하는 제제, 예컨대 인간 PD-L2에 특이적으로 결합하는 항체와 조합으로 투여된다.
- [0901] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 OX-40 신호 전달을 활성화 또는 향상시키는 제제, 예컨대 인간 OX-40에 특이적으로 결합하는 항체와 조합으로 투여된다. 본원에서 기재된 치료 방법에서 사용될 수 있는 항-OX40 항체 또는 이의 항체 단편의 예는, 다목적으로 그 전체가 본원에서 참조로 편입되는, 하기 특허 및 특허 출원에서 개시되어 있다: 미국 특허 번호 7,550,140; 7,807,156; 8,283,450; 8,614,295 및 7,531,170; 미국 공개 번호 US 2010/0196359, US 2010/0136030 및 US 2013/0183315.
- [0902] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 상기 섹션 5.4.1을 포함하는, 예컨대 본원에서 기재된, 백신과 조합으로 대상체에게 투여된다. 특이적 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 열충격 단백질 기반 종양-백신과 조합으로 대상체에게 투여된다. 열충격 단백질 (HSP)는 모든 종에 걸쳐 도처에서 발견된 고도로 보존된 단백질의 패밀리이다. 그의 발현은, 독소에 대한 노출, 산화 스트레스 또는 글루코코스 결핍을 포함하여, 열충격 또는 다른 형태의 스트레스의 결과로서 훨씬 높은 수준으로 강력하게 유도될 수 있다. 5개 패밀리는 분자량에 따라 분류되고 있다: HSP-110, -90, -70, -60 및 -28. HSP는, T 세포 활성화를 조장하는, 항원 제시 세포 (APC) 예컨대 대식세포 및 수지상 세포 (DC)에서 교차-제시 경로를 통해 면역원성 펩타이드를 전달한다. HSP는 종양-특이적 면역력을 유도할 수 있는 복합체를 형성하는 종양-관련된 항원성 펩타이드의 차폐론 담체로서 기능한다. 건조 종양 세포로부터 방출시, HSP-항원 복합체는 항원-제시 세포 (APC)로 차지되고 여기서 상기 항원은 항-종양 CD8+ 및 CD4+ T 세포의 활성화를 조장하는 MHC 부류 I 및 부류 II 분자를 결합하는 펩타이드로 가공된다. 종양 세포로부터 유도된 HSP 복합체에 의해 유인된 면역력은 각 대상체의 암에 의해 발현된 독특한 항원성 펩타이드 레퍼토리에 대하여 특이적으로 지향된다.
- [0903] 열충격 단백질 펩타이드 복합체 (HSPPC)는 항원성 펩타이드로 비-공유적으로 복합된 열충격 단백질로 이루어진 단백질 펩타이드 복합체이다. HSPPC는 양쪽 선천성 및 후천성 면역 반응을 유인한다. 특이적 구현예에서, 항원성 펩타이드(들)은 치료될 암에 대하여 항원성을 나타낸다. HSPPC는 막 수용체 (주로 CD91)를 통한 APC에 의해 또는 톨-유사 수용체에 결합에 의해 효율적으로 포착된다. HSPPC 내재화는 자연 살해 세포 (NK), 단핵구 및 Th1 및 Th-2-매개된 면역 반응의 활성화를 조장하는 케모카인 및 사이토카인 생산과 APC의 기능적 성숙을 조장한다. 일부 구현예에서, 본원에서 개시된 방법에서 사용된 HSPPC는 항원성 펩타이드와 복합된 스트레스 단백질의 hsp60, hsp70, 또는 hsp90 패밀리로부터 하나 이상의 열충격 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, HSPPC는 hsc70, hsp70, hsp90, hsp110, grp170, gp96, 칼레티쿨린, 또는 이의 2 이상의 조합을 포함한다.
- [0904] 특이적 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 암, 예를 들어, 다형성 교모세포종을 치료하기 위해 열충격 단백질 펩타이드 복합체 (HSPPC), 예를 들어, 열충격 단백질 펩타이드 복합체-96 (HSPPC-96)과 조합으로 대상체에게 투여된다. HSPPC-96은 항원성 펩타이드에 복합된 96 kDa 열충격 단백질 (Hsp), gp96을 포함한다. HSPPC-96은 대상체의 종양으로부터 제조된 암 면역요법이고 암의 항원성 "지문"을 함유한다. 일부 구현예에서, 상기 지문은 그 특정한 대상체의 특이적 암 세포에서만 존재하는 독특한 항원을 함유하고 백신의 주입은 특이적 암 지문을 갖는 임의의 세포를 인식 및 공격하기 위해 대상체의 면역 시스템을 자극할 의도이다.
- [0905] 일부 구현예에서, HSPPC, 예를 들어, HSPPC-96은 대상체의 종양 조직으로 생산된다. 특이적 구현예에서, HSPPC

(예를 들어, HSPPC-96)는 치료될 암의 유형의 종양 또는 이의 전이로부터 생산된다. 또 다른 특이적 구현예에서, HSPPC (예를 들어, HSPPC-96)는 치료될 대상체에 자가조직성이다. 일부 구현예에서, 종양 조직은 비-괴저성 종양 조직이다. 일부 구현예에서, 비-괴저성 종양 조직의 적어도 1 그램 (예를 들어, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 적어도 10 그램)은 백신 레지멘을 만드는데 사용된다. 일부 구현예에서, 수술적 절제 이후, 비-괴저성 종양 조직은 백신 제제에서 사용 전에 냉동된다. 일부 구현예에서, HSPPC, 예를 들어, HSPPC-96은 정제 기술에 의해 종양 조직으로부터 단리되고, 여과되고 주입가능 백신용으로 제조된다. 일부 구현예에서, 대상체는 HSPPC, 예를 들어, HSPPC-96의 6-12 용량 투여된다. 상기 구현예에서, HSPPC, 예를 들어, HSPPC-96, 용량은 먼저 4 용량으로 매주 및 그 다음 2-8 추가의 용량으로 격주로 투여될 수 있다.

[0906] 일부 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 전이성 흑색종 (예를 들어, 저항성 전이성 흑색종), 전이성 난소암, 또는 전이성 신장 세포 암종의 치료를 위하여 HSPPC-96과 조합으로 사용된다. 일부 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다형성 교모세포종의 치료를 위하여 HSPPC-96과 조합으로 사용된다. 일부 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 CTLA-4의 길항제는 다형성 교모세포종의 치료를 위하여 HSPPC-96과 조합으로 사용된다. 일부 구현예에서, 치료받는 대상체는 HSPPC의 투여 이전 (예를 들어, 감염, 예를 들어, HIV 때문에, 또는 항-암 요법 (예를 들어, 화학요법 방사선)을 받는 이유로 면역억제된다.

[0907] 본원에서 기재된 방법에 따라 사용될 수 있는 HSPPC의 추가 예는, 다목적으로 그 전체가 본원에서 참조로 편입되는, 하기 특허 및 특허 출원에서 개시되어 있다: 미국 특허 번호 6,391,306, 6,383,492, 6,403,095, 6,410,026, 6,436,404, 6,447,780, 6,447,781 및 6,610,659.

[0908] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 면역조절 효소(들) 예컨대 IDO (인돌아민-(2,3)-디옥시게나제) 및 TDO (트립토판 2,3-디옥시게나제)를 표적하는 화합물과 조합으로 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 에파카도스타트 (Incyte Corporation), F001287 (Flexus Biosciences), 인독시모드 (NewLink Genetics), 및 NLG919 (NewLink Genetics). 일 구현예에서, 화합물은 에파카도스타트이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 F001287이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 인독시모드이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 NLG919이다.

[0909] 암 환자에 있어서 $CD4^+CD25^+$ Treg의 상승된 수는 숙주가 유효한 항-종양 면역 반응을 탐제하는 것을 막는다. 추가로, 높은 Treg 빈도는 감소된 환자 생존과 관련된다 (Curiel TJ 등, (2004) Nat Medicine 10(9): 942-9; Woo EY 등, (2002) J Immunol 168: 4272-6). 그러나, 암 환자 PBMC에서 면역 활성화의 향상은 조절 T 세포의 감소 이후 관측되었다 (Dannull J 등, (2005) J Clin Invest 115(12): 3623-33). 그의 표면상에서 높은 수준의 GITR을 발현하는 Treg는 항-GITR 항체, DTA-1로 감소될 수 있다 (Coe D 등, (2010) Cancer Immunol Immunother 59: 1367-77). 일 구현예에서, 면역-기반 전략은 GITR-양성 Treg 세포의 감소를 유발하는 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 함께 생체의 또는 생체내 Treg 감소를 편입시킬 수 있다.

[0910] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 종양용해 바이러스 예컨대 탈리모젠 라헤파레프벡 (Talimogene laherparepvec) (OncoVEX GM-CSF) 및 CGTG-102 (Ad5/3-D24-GMCSF)와 조합으로 대상체에게 투여된다.

[0911] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 종양 성장/전이의 저해에 유효한 사이토카인(들)과 조합으로 대상체에게 투여된다. 상기 사이토카인, 림포카인, 또는 다른 조절 인자는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: M-CSF, GM-CSF, TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, TNF α , TNF1, TNF2, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, 트롬보포이에틴, 줄기 세포 인자, 및 에리트로포이에틴.

[0912] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 수용체 티로신 키나제 저해제(들) 예컨대 이마티닙 메실레이트 (Gleevec[®] 또는 Glivec[®]로서 시판됨), Tarveca로서 현재 시판되는 에를로티닙 (EGF 수용체 저해제), 또는 수니티닙 (Sutent[®]로서 시판됨)과 조합으로 대상체에게 투여된다.

[0913] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 길항적 TGF-베타 항체, 예컨대 Fresolimumab[®] (GC1008), TGF-베타 1, 2 또는 3 동형체를 표적화하고 저해하는 항체와 조합으로 대상체에게 투여된다.

- [0914] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 조성물은 암을 앓거나 또는 진단된 대상체에게 투여된다. 특이적 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 조성물은 다형성 교모세포종을 앓거나 또는 진단된 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 반복된다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 새로 진단된다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 비-메틸화된 MGMT 프로모터를 갖는 대상체이다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 반복된다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 새로 진단된다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 비-메틸화된 MGMT 프로모터를 갖는 대상체에 있다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 베바시주맙 요법에 대해 난치성이다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 베바시주맙 요법을 받지 않는 대상체에 있다.
- [0915] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료된 환자는 항생제, 항-암 제제, 또는 다른 생물학적 요법/면역요법으로 이미 치료된 환자이다. 이들 환자 중에서 현존하는 요법으로 관리 또는 치료에도 불구하고 난치 환자, 종래의 요법으로는 너무 젊은 환자, 및 재발성 바이러스성 감염을 갖는 환자가 있다.
- [0916] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 조성물이 투여된 대상체는 항체 또는 이의 조성물의 투여에 앞서 요법을 받지 않는다. 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 조성물은 항체 또는 이의 조성물의 투여에 앞서 요법을 받지 않는 대상체에게 투여된다.
- [0917] 특정 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조성물은 면역억제성 요법을 수용하거나 또는 회수하는 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 조성물은 암을 앓는 대상체에게 투여되고 암 세포는 GITRL을 발현한다. 일부 구현예에서, 본원에서 개시된 방법에 따라 치료받는 대상체는 (예를 들어, 감염, 예를 들어, HIV 때문에, 또는 항-암 요법 (예를 들어, 화학요법 방사선)을 받는 이유로 면역억제된다.
- [0918] 본원에서 기재된 바와 같이, 항-GITR 항체는 OX40, CD25, 및 PD-1을 포함하는 단백질의 표면 발현에 영향을 준다. 따라서, 특정 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 조성물은 OX40, CD25, 또는 PD-1에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여에 앞서 투여된다.
- [0919] 효능제 GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 투여시에 대상체에서 PD-1의 발현에 비해 대상체에서 PD-1의 증가된 표면 발현을 갖는 길항제 PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 한번에 투여될 수 있다. 예를 들어, 길항제 PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 GITR 항체의 투여 이후 적어도 12 시간, 적어도 1 일, 적어도 2 일, 적어도 3 일, 적어도 4 일, 적어도 5 일, 적어도 6 일, 또는 적어도 7 일 투여될 수 있다. 길항제 PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 이후 12 시간 내지 2 주, 1 일 내지 2 주, 2 일 내지 2 주, 또는 3 일 내지 2 주 투여될 수 있다. 길항제 PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 이후 12 시간 내지 1 주, 1 일 내지 1 주, 2 일 내지 1 주, 또는 3 일 내지 1 주 투여될 수 있다.
- [0920] 효능제 GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 투여 시에 대상체에서 OX40의 발현에 비해 대상체에서 OX40의 증가된 표면 발현을 갖는 효능제 OX40 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 한번에 투여될 수 있다. 예를 들어, 효능제 OX40 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 GITR 항체의 투여 이후 적어도 12 시간, 적어도 1 일, 적어도 2 일, 적어도 3 일, 적어도 4 일, 적어도 5 일, 적어도 6 일, 또는 적어도 7 일 투여될 수 있다. 효능제 OX40 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 이후 12 시간 내지 2 주, 1 일 내지 2 주, 2 일 내지 2 주, 또는 3 일 내지 2 주 투여될 수 있다. 효능제 OX40 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 이후 12 시간 내지 1 주, 1 일 내지 1 주, 2 일 내지 1 주, 또는 3 일 내지 1 주 투여될 수 있다.
- [0921] 효능제 GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 투여 시에 대상체에서 CD25의 발현에 비해 대상체에서 CD25의 증가된 표면 발현을 갖는 항-CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 한번에 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 GITR 항체의 투여 이후 적어도 12 시간, 적어도 1 일, 적어도 2 일, 적어도 3 일, 적어도 4 일, 적어도 5 일, 적어도 6 일, 또는 적어도 7 일 투여될 수 있다. 항-CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 이후 12 시간 내지 2 주, 1 일 내지 2 주, 2 일 내지 2 주, 또는 3 일 내지 2 주 투여될 수 있다. 항-CD25 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 이후 12 시간 내지 1 주, 1 일 내지 1 주, 2 일 내지 1 주, 또는 3 일 내지 1 주 투여될 수 있다.

- [0922] 길항제 CTLA-4 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 G1TR 항체 또는 항원-결합 단편의 투여 이후 투여될 수 있다. 예를 들어, 길항제 CTLA-4 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 G1TR 항체의 투여 이후 적어도 12 시간, 적어도 1 일, 적어도 2 일, 적어도 3 일, 적어도 4 일, 적어도 5 일, 적어도 6 일, 또는 적어도 7 일 투여될 수 있다. 길항제 CTLA-4 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 G1TR 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 이후 12 시간 내지 2 주, 1 일 내지 2 주, 2 일 내지 2 주, 또는 3 일 내지 2 주 투여될 수 있다. 길항제 CTLA-4 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 효능제 G1TR 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 이후 12 시간 내지 1 주, 1 일 내지 1 주, 2 일 내지 1 주, 또는 3 일 내지 1 주 투여될 수 있다.
- [0923] 본원에서 기재된 방법에 따라 치료될 수 있는 암의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: B 세포 림프종 (예를 들어, B 세포 만성적 림프구성 백혈병, B 세포 비-호지킨 림프종, 피부 B 세포 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종), 기저 세포 암종, 방광암, 모세포종, 뇌 전이, 유방암, 버킷 림프종, 암종 (예를 들어, 선암종 (예를 들어, 위식도 접합의)), 자궁경부암, 결장암, 결장직장암 (결장암 및 직장암), 자궁내막암종, 식도암, 유잉 육종, 여포성 림프종, 위암, 위식도 접합 암종, 위장 암, 교모세포종 (예를 들어, 다형성 교모세포종, 예를 들어, 새로 진단된 또는 반복되는), 신경아교종, 머리 및 목 암 (예를 들어, 머리 및 목 편평상피 세포 암종), 간 전이, 호지킨 및 비-호지킨 림프종, 신장암 (예를 들어, 신장 세포 암종 및 윌름스 종양), 후두 암, 백혈병 (예를 들어, 만성적 골수구성 백혈병, 모발 세포 백혈병), 간암 (예를 들어, 간 암종 및 간종양), 폐암 (예를 들어, 비-소 세포 폐암 및 소-세포 폐암), 림프아구성 림프종, 림프종, 맨틀 세포 림프종, 전이성 뇌 종양, 전이암, 골수종 (예를 들어, 다발성 골수종), 신경교세포종, 안구 흑색종, 구강인두 암, 골육종, 난소암, 췌장암 (예를 들어, 췌장 관상 선암종), 전립선암 (예를 들어, 호르몬 난치의 (예를 들어, 거세 저항성), 전이성, 전이성 호르몬 난치의 (예를 들어, 거세 저항성, 안드로겐 독립적)), 신장 세포 암종 (예를 들어, 전이성), 타액샘 암종, 육종 (예를 들어, 횡문근육종), 피부암 (예를 들어, 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)), 연조직 육종, 고체 종양, 편평상피 세포 암종, 윤활막 육종, 고환암, 갑상선암, 과도기적 세포 암 (요상피 세포 암), 포도막 흑색종 (예를 들어, 전이성), 사마귀모양 암종, 외음부 암, 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증.
- [0924] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 암은 하기이다: 인간 육종 또는 암종, 예를 들어, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척색종, 맥관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평상피 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭샘암종, 수질 암종, 기관지 암종, 신장 세포 암종 (예를 들어, 전이성), 간종양, 담관 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아 암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 고환 종양, 폐 암종, 작은 세포 폐 암종, 방광 암종, 상피성 암종, 신경아교종, 다형성 교모세포종, 별아교세포종, 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 회소돌기아교세포종, 수막종, 흑색종, 신경교세포종, 망막모세포종. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 암은 하기이다: 급성 림프구 백혈병 또는 급성 골수구 백혈병 (예를 들어, 골수아세포, 전골수구, 골수단구, 단구성 및 적백혈병); 만성적 백혈병 (만성적 골수구성 (과립구성) 백혈병 또는 만성적 림프구성 백혈병); 호지킨 질환; 비-호지킨 질환; 급성 골수 백혈병; B-세포 림프종; T-세포 림프종; 역형성 큰 세포 림프종; 안구내 림프종; 여포성 림프종; 작은 창자 림프종; 또는 비장 변연부 림프종. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 암은 하기이다: 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중사슬 질환, 위장 기질 종양, 머리 및/또는 목 암 (예를 들어, 하인두의 편평상피 세포 암종, 후두의 편평상피 세포 암종, 구인두의 세포 암종, 또는 후두의 사마귀모양 암종), 자궁내막 기질 육종, 비만 세포 육종, 성인 연조직 육종, 자궁 육종, 머켈 세포 암종, 요상피 암종, 뇌 전이를 갖는 흑색종, 포도막 흑색종, 간 전이를 갖는 포도막 흑색종, 비-소 세포 폐암, 직장암, 또는 골수이형성 증후군, 일부 구현예에서, 본 방법에 따라 치료받는 암은 전이성이다.
- [0925] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 암은 하기를 포함한다: 전립선암, 유방암, 폐암, 결장 직장암, 흑색종, 기관지 암, 방광암, 뇌 또는 중심 신경 시스템 암, 주변 신경 시스템 암, 자궁 또는 자궁내막 암, 구강 또는 인두의 암, 비-호지킨 림프종, 갑상선암, 신장암, 담관 암, 작은 창자 또는 맹장암, 타액샘 암, 갑상선 암, 부신 암, 편평상피 세포 암, 중피종, 골암종, 흉선종/흉선 암종, 교모세포종, 골수이형성 증후군, 연조직 육종, DIPG, 선암종, 골육종, 연골육종, 백혈병, 또는 췌장암. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 암은 암종 (예를 들어, 선암종), 림프종, 모세포종, 흑색종, 육종 또는 백혈병을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 암은 하기를 포함한다: 편평상피 세포 암, 소-세포 폐암, 비-소 세포 폐암, 위장 암, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 교모세포종, 신경아교종, 자궁경부암, 난소암, 간암 (예를 들어, 간 암종 및 간종양), 방광암, 유방암, 염증성 유방암, 머켈 세포 암종, 결장암,

결장직장암, 위암, 비노기 방광암, 자궁내막암종, 골수종 (예를 들어, 다발성 골수종), 타액샘, 암종, 신장암 (예를 들어, 신장 세포 암종 및 윌름스 종양), 기저 세포 암종, 흑색종, 전립선암, 외음부 암, 갑상선암, 고환 암, 식도암, 장액 선암종 또는 다양한 유형의 머리 및 목 암. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 암은 하기를 포함한다: 결합조직형성 흑색종, 염증성 유방암, 흉선종, 직장암, 항문암, 또는 수술로 치료가능한 또는 비-수술로 치료가능한 뇌간 신경아교종. 특이적 구현예에서, 상기 암은 고체 종양이다. 또 다른 특이적 구현예에서, 상기 암은 다형성 교모세포종이다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 반복된다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 새로 진단된다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 비-메틸화된 MGMT 프로모터를 갖는 대상체에 있다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 베바시주맙 요법에 대해 난치성이다. 일부 구현예에서, 다형성 교모세포종은 베바시주맙 요법을 받지 않는 대상체에 있다.

[0926] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 암은 전이성 흑색종 (예를 들어, 저항성 전이성 흑색종), 전이성 난소암, 또는 전이성 신장 세포 암종이다. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 암은 이필리루맙에 대해 저항성인 흑색종이다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 암은 니볼루맙에 대해 저항성인 흑색종이다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 암은 이필리루맙 및 니볼루맙에 대해 저항성인 흑색종이다.

[0927] 1.3.1.2 감염성 질환

[0928] 구체적인 측면에서, 본원에서 기재된 유효량의 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 조성물을 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 감염성 질병의 예방 및/또는 치료 방법이 본원에서 제공된다. 일 구현예에서, 감염 (예를 들어, 바이러스성 감염, 박테리아 감염, 진균 감염, 원생생물 감염, 또는 기생충 감염)의 예방 및/또는 치료 방법이 본원에서 제공된다. 본 방법에 따라 예방 및/또는 치료받는 감염은 본원에서 확인된 감염원에 의해 야기될 수 있다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 조성물은 대상체에 투여된 단지 활성제이다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 조성물은 감염성 질병의 치료를 위하여 항-감염성 중재 (예를 들어, 항바이러스제, 항균제, 항진균제, 또는 구충제)와 조합으로 사용된다.

[0929] 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 치료 및/또는 예방될 수 있는 감염성 질병은 비제한적으로 박테리아, 기생충, 진균, 원충류, 및 바이러스를 포함하는 감염원에 의해 야기된다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 치료 및/또는 예방된 감염성 질병은 바이러스에 의해 야기된다. 본원에서 기재된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는 바이러스성 질병 또는 바이러스성 감염은, 비제한적으로, 하기에 의해 야기된 것을 포함한다: A형 간염, B형 간염, C형 간염, 인플루엔자 (예를 들어, 인플루엔자 A 또는 인플루엔자 B), 수두, 아데노바이러스, I형 단순 포진 (HSV-I), II형 단순 포진 (HSV-II), 린더페스트, 리노바이러스, 에코바이러스, 로타바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 유두종 바이러스, 파포바 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 에치노바이러스, 아르보바이러스, 훈타바이러스, 콕사키 바이러스, 볼거리 바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 폴리오 바이러스, 천연두, 엡슈타인 바르 바이러스, I형 인간 면역결핍 바이러스 (HIV-I), II형 인간 면역결핍 바이러스 (HIV-II), 및 바이러스성 질병 예컨대 바이러스 수막염, 뇌염, 뎅기열 또는 천연두의 제제.

[0930] 예방 및/또는 치료될 수 있는 박테리아 감염은 *에스케리치아 콜라이*, *클렙시엘라 뉴모니에*, *스타필로코쿠스 아우레스*, *엔테로코쿠스 파에칼리스*, *프로테우스 불가리스*, *스타필로코쿠스 비리단스*, 및 *슈도모나스 에어루기노사*에 의해 야기된 감염을 포함한다. 본원에서 기재된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는 박테리아 (예를 들어, *에스케리치아 콜라이*, *클렙시엘라 뉴모니에*, *스타필로코쿠스 아우레스*, *엔테로코쿠스 파에칼리스*, *프로테우스 불가리스*, *스타필로코쿠스 비리단스*, 및 *슈도모나스 에어루기노사*)에 의해 야기된 박테리아 질병은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: *마이코박테리아 리케차*, *마이코플라스마*, *나이세리아*, *S. 페럼*, *보렐리아 버그도르페리* (라임병), *바실러스 안트라시스* (탄저병), *테타누스독소증*, *스트렙토코쿠스*, *스타필로코쿠스*, *마이코박테리움*, *퍼티수스*, *콜레라*, *흑사병*, *디프테리아*, *클라미디아*, *S. 아우레스* 및 *레지오넬라*.

[0931] 본원에서 기재된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는 원생동물에 의해 야기된 원생생물 질병 또는 원생생물 감염은, 비제한적으로, *라이쉬마니아*, *콕시디움증*, *트라이파노소마 주혈흡충* 또는 *말라리아*를 포함한다. 본원에서 기재된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는 기생충에 의해 야기된 기생충 질병 또는 기생충 감염은, 비제한적으로, *클라미디아* 및 *리케차*를 포함한다.

[0932] 본원에서 기재된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는 진균 질병 또는 진균 감염은, 비제한적으로, 하기에 의해 야기된 것을 포함한다: *칸디다* 감염, *접합균증*, *칸디다* 유방염, *잠재성의 트리코스포로네미아*를 갖는 진형

성 파종성 트리코스포론증, 파종성 캔디다증, 폐 파라콕시디오이테스 진균증, 폐 아스페르길루스증, 주폐포자충 폐렴, 크립토코쿠스 수막염, 콕시디오이달 수막뇌염 및 뇌척수 혈관염, 아스페르길루스 니케르 감염, 푸사리움 각막염, 부비동 마이코세스, 아스페르길루스 푸미가투스 심내막염, 경골 연골발육부전증, 칸디다 글라브라타 질염, 구강인두 캔디다증, X-연결된 만성적 육아종 질병, 족부백선, 피부 캔디다증, 진균성 태반염, 파종성 트리코스포론증, 알리지성 기관지폐 아스페르길루스증, 진균성 각막염, 크립토코쿠스 네오포르만스 감염, 진균 복막염, 쿠르볼라리아 게니쿨라타 감염, 포도상구균 내안구염, 스포로트리쿰증, 및 피부사상균증.

[0933] 특정 구현예에서, 대상체 (일부 구현예에서, 동물 모델)에게 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이의 조성물의 투여는 하기 효과 중 1, 2, 3, 4 이상을 달성한다: (i) 감염성 질병, 감염 또는 이와 관련된 증상의 중증도의 감소 또는 완화; (ii) 감염성 질병, 감염 또는 이와 관련된 증상의 지속시간의 감소; (iii) 감염성 질병, 감염 또는 이와 관련된 증상의 진행의 저해; (iv) 감염성 질병, 감염 또는 이와 관련된 증상의 퇴행; (v) 감염성 질병, 감염 또는 이와 관련된 증상의 진행 또는 개시의 저해; (vi) 감염성 질병 또는 이와 관련된 증상의 재발의 저해; (vii) 한 세포에서 또 다른 세포로, 한 조직에서 또 다른 조직, 또는 한 장기에서 또 다른 장기로 감염원의 확산의 감소 또는 저해; (viii) 한 대상체에서 또 다른 대상체로 감염원의 확산/전이의 저해 또는 감소; (ix) 감염성 질병과 관련된 장기 부전의 감소; (x) 대상체의 입원의 감소; (xi) 입원 기간의 감소; (xii) 감염성 질병 또는 감염을 갖는 대상체 생존의 증가; (xiii) 감염성 질병 또는 감염의 제거; (xiv) 감염원 또는 감염의 복제의 저해 또는 감소; (xv) 세포(들)로의 감염원 진입의 저해 또는 감소; (xvi) 감염원의 게놈 복제의 저해 또는 감소; (xvii) 감염원 단백질의 합성의 저해 또는 감소; (xviii) 감염원의 어셈블리의 저해 또는 감소; (xix) 세포(들)로부터 감염원의 방출의 저해 또는 감소; (xx) 감염원의 수 또는 역가의 감소; (xxi) 감염성 질병 또는 감염과 관련된 증상의 수의 감소; (xxii) 또 다른 요법의 예방적 또는 치료 효과(들)의 증대, 개선, 보충, 보완, 또는 확대; 및/또는 (xxiii) 감염성 질병과 관련된 2차 감염의 개시 또는 진행의 예방.

[0934] 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 2 이상의 상이한 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 다른 요법과 조합으로 대상체에게 투여된다. 일 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 항-진균과 조합으로 투여된다.

[0935] 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 항생제와 조합으로 대상체에게 투여된다. 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합으로 사용될 수 있는 항생제의 예는 아미노글리코사이드 항생제, 글리코펩타이드, 암페니콜 항생제, 안사마이신 항생제, 세팔로스포린, 세파마이신 옥사졸리디논, 페니실린, 퀴놀론, 스트렙토가민, 테트라시클린, 및 이들의 유사체를 포함한다.

[0936] 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 하나 이상의 항-바이러스와 조합으로 투여된다. 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합으로 사용될 수 있는 항바이러스제의 예는 비-뉴클레오사이드 역전사효소 저해제, 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제, 프로테아제 저해제 및 융합 저해제를 포함한다. 일 구현예에서, 항바이러스제는 아만타딘, 오셀타미비르 포스페이트, 리만타딘, 및 자나미비르이다. 또 다른 구현예에서, 항바이러스제는 비-뉴클레오사이드 역전사효소 저해제 예컨대 텔라비르딘, 에파비렌즈 또는 네비라핀이다. 또 다른 구현예에서, 항바이러스제는 뉴클레오사이드 역전사효소 저해제 예컨대 아바카비르, 디다노신, 엠트리시타빈, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 테노포비르 DF, 잘시타빈 또는 지도부딘이다. 또 다른 구현예에서, 항바이러스제는 프로테아제 저해제 예컨대 암프레나비르, 아타자나비르, 포삼프레나브, 인디나비르, 로피나비르, 넬피나비르, 리토나비르 또는 사퀴나비르이다. 또 다른 구현예에서, 항바이러스제는 융합 저해제 예컨대 엔푸비르타이드이다. 또 다른 구현예에서, 항바이러스제는 오셀타미비르 포스페이트, 암포테리신 B 또는 팔리바주마이다.

[0937] 특이적 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 병원체 (예를 들어, 바이러스, 박테리아, 진균류 등)로부터 항원을 포함하는 항원성 펩타이드에 복합된 열충격 단백질을 포함하는 열충격 단백질 제제인 백신과 조합으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 바이러스 항원 (예를 들어, HSV-1 또는 HSV-2의 항원)을 포함하는 항원성 펩타이드로 복합된 열충격 단백질을 포함하는 열충격 단백질 제제인 백신과 조합으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 바이러스 항원 (예를 들어, HSV-1 또는 HSV-2의 항원)을 포함하는 항원성 펩타이드로 복합된 열충격 단백질을 포함하는 열충격 단백질 제제는 보조제, 예컨대 QS-21과 조합된다. 일부 구현예에서, 백신은 헤르페스 감염의 치료용 백신인 HerpV (Agenus Inc.)이다. 적합한 백신의 비제한적 예는 Mo A., 등, (2011), Vaccine 29: 8530-8541에 개시되고, 이들의 내용은 그 전체가 본원에서 참조로 편입된다. 추가 비제한적 예는 미국 특허 번호 8,541,002에 개시되어 있고, 이들의 내용은

그 전체가 본원에서 참조로 편입된다.

[0938] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조성물은, 비제한적으로 박테리아, 진균, 원충류 및 바이러스를 포함하는 감염원에 의해 야기된 감염성 질병을 앓는 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조성물은, 비제한적으로 박테리아, 진균, 원충류 및 바이러스를 포함하는 감염원에 의해 야기된 감염성 질병을 앓는 것으로 진단된 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 조성물은 감염을 앓는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 대상체는 면역저하되거나 또는 면역억제된다. 특정 구현예에서, 본원에서 기재된 방법에 따라 치료받는 대상체는 또 다른 요법 (예를 들어, 항-바이러스제, 항생제, 또는 항-진균 제제)을 갖거나, 요법이거나, 또는 다르게는 요법을 수용할 것이다.

[0939] 1.3.1.3 투여의 경로 & 복용량

[0940] 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 조성물은 다양한 경로에 의해 대상체에게 전달될 수 있다. 이들은, 비제한적으로, 비경구, 비강내, 기관내, 경구, 진피내, 국소, 근육내, 복강내, 경피, 정맥내, 종양내, 결막 및 피하 경로를 포함한다. 스프레이로서 사용을 위한 에어로졸화제와, 예를 들어, 흡입기 또는 분무기, 및 제형의 사용으로 폐 투여가 또한 이용될 수 있다.

[0941] 병태의 치료 및/또는 예방에 유용할 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 조성물의 양은 질병의 성질에 의존할 것이고, 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0942] 조성물에서 이용되는 정확한 용량은 또한 투여의 경로, 및 이에 의해 야기된 감염 또는 질병의 중증도에 의존할 것이고, 의사의 판단 및 각 대상체의 상황에 따라 결정되어야 한다. 예를 들어, 유효한 용량은 또한 투여의 수단, 표적 부위, 환자의 생리적 상태 (연령, 체중 및 건강 포함), 환자가 인간 또는 동물인지 여부, 투여된 다른 약물, 또는 치료가 예방적 또는 치료적인지 여부에 따라 다양할 수 있다. 보통, 환자는 인간이지만 트랜스제닉 포유동물을 포함하는 비-인간 포유동물이 또한 치료될 수 있다. 치료 복용량은 안전성 및 효능을 최적화하기 위해 최적으로 적정된다.

[0943] 특정 구현예에서, 시험관내 검정은 최적의 복용량 범위 확인을 돕기 위해 이용된다. 유효한 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도된 용량 반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다.

[0944] 항체 (또는 이의 항원-결합 단편)를 이용한 수동적인 면역화를 위하여, 복용량은 환자 체중의 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 및 더욱 일반적으로 0.01 내지 15 mg/kg 범위이다. 예를 들어, 복용량은 70 kg 환자에 대하여 1 mg/kg 체중, 10 mg/kg 체중, 또는 1-10 mg/kg의 범위내 또는 환언하면, 70 mg 또는 700 mg 또는 70-700 mg의 범위내, 각각일 수 있다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여된 복용량은 환자 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg이다. 일반적으로, 인간 항체는 외래 폴리펩타이드에 대한 면역 반응 때문에 다른 종으로부터 항체보다 인간 신체내에서 더 긴 반감기를 갖는다. 따라서, 인간 항체의 적은 복용량 및 덜 빈번한 투여가 종종 가능하다.

[0945] 예시적 치료 체제는 1년 동안 또는 수년에 걸쳐, 또는 몇년-간격에 걸쳐 매 2주마다 1회 또는 1개월마다 1회 또는 3 내지 6개월마다 1회 투여를 필요로 한다. 일부 방법에서, 상이한 결합 특이성을 갖는 2 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 대상체에게 동시에 투여된다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 일반적으로 수차례 투여된다. 단일 복용량 사이의 간격은 매주, 매달, 매 3 개월, 매 6 개월 또는 매년일 수 있다.

[0946] 1.3.2 검출 & 진단 용도

[0947] 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편 (참고, 예를 들어, 섹션 5.1)은, 면역검정, 예컨대 효소 연결된 면역흡착 검정 (ELISA), 면역침강, 또는 웨스턴 블랏팅을 포함하는, 당해 분야의 숙련가에게 공지된 고전적 면역조직학적 방법을 이용한 생물학적 샘플에서 GITR 단백질 수준을 검정하는데 사용될 수 있다. 적합한 항체 검정 라벨은 당해 기술에 공지되어 있고 하기를 포함한다: 효소 라벨, 예컨대, 글루코오스 옥시다아제; 방사선동위원소, 예컨대 요오드 (^{125}I , ^{121}I), 탄소 (^{14}C), 황 (^{35}S), 삼중수소 (^3H), 인듐 (^{121}In), 및 테크네튬 (^{99}Tc); 발광성 라벨, 예컨대 루미놀; 및 형광성 라벨, 예컨대 플루오레신 및 로다민, 및 바이오틴. 상기 라벨은 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 라벨링하는데 사용될 수 있다. 대안적으로, 본원에서 기재된 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인식하는 제2 항체는 GITR 단백질 수준을 검출하기 위해 항-GITR 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 조합으로 라벨링 및 사용될 수 있다.

- [0948] GTR 단백질의 발현 수준에 대한 검정은 직접적으로 (예를 들어, 절대적인 단백질 수준의 결정 또는 추정)에 의해 또는 상대적으로 (예를 들어, 제2 생물학적 샘플에서 단백질 수준이 관련된 질환과 비교에 의해) 제1 생물학적 샘플에서 GTR 단백질의 수준을 정성적으로 또는 정량적으로 측정 또는 추정하는 것을 포함할 의도이다. 제1 생물학적 샘플에서 GTR 폴리펩타이드 발현 수준은 측정 또는 추정될 수 있고 표준 GTR 단백질 수준과 비교될 수 있고, 표준은 장애를 갖는 않는 개체로부터 수득된 또는 장애를 갖지 않는 개인의 집단으로부터 수준의 평균화에 의해 결정된 제2 생물학적 샘플로부터 택해진다. 당해 기술에서 인정될 바와 같이, 일단 "표준" GTR 폴리펩타이드 수준이 공지되면, 비교용 표준으로서 반복적으로 사용될 수 있다.
- [0949] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "생물학적 샘플"은 대상체, 세포주, 조직, 또는 GTR을 잠재적으로 발현하는 세포의 다른 공급원으로부터 수득된 임의의 생물학적 샘플을 언급한다. 동물 (예를 들어, 인간)으로부터 조직 생검 및 채혈의 수득 방법은 당해 기술에 공지되어 있다. 생물학적 샘플은 주변 혈액 혈액 세포를 포함한다.
- [0950] 본원에서 기재된 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은, 잘 알려진 시험관내 및 생체내 적용 및 숙련자에 대한 그리고 본 설명에 기반한 표준을 포함하는, 예후, 진단, 모니터링 및 스크리닝 적용을 위하여 사용될 수 있다. 시험관내 사정 및 면역 시스템 상태 및/또는 면역 반응의 평가에 대한 예후, 진단, 모니터링 및 선별 검정 및 키트는 면역 시스템-기능 이상을 갖도록 공지된 또는 갖는 것으로 의심되는 것 또는 기대된 또는 원하는 면역 시스템 반응, 항원 반응 또는 백신 반응에 관한 것을 포함하여 환자 샘플을 평가하기 위해 예상, 진단 및 모니터링에 이용될 수 있다. 면역 시스템 상태 및/또는 면역 반응의 사정 및 평가는, 상이한 제제 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한, 약물의 임상시험에 대하여 또는 특정한 화학치료제 또는, 이의 조합을 포함하여, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여에 대하여 환자의 적합성 결정에 또한 유용하다. 이러한 유형의 예후 및 진단 모니터링 및 사정은 Herceptin[®]을 이용한 항체 요법에 대하여 환자를 평가하기 위해 검정이 또한 사용되는 경우 유방암에서 HER2 단백질에 대한 항체 (HercepTest[™], Dako)를 이용하여 이미 실시되고 있다. 생체내 적용은 지향된 세포 요법 및 면역 시스템 조절 및 면역 반응의 무선 영상화를 포함한다.
- [0951] 일 구현예에서, 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 생검 샘플의 면역조직화학에서 사용될 수 있다.
- [0952] 또 다른 구현예에서, 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 그 막 표면에 GTR을 함유하는 세포의 수준 또는, GTR의 수준을 검출하는데 사용될 수 있고, 그 수준은 그 다음 특정 질병 증상에 연결될 수 있다. 본원에서 기재된 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 검출가능한 또는 기능적 라벨을 담지할 수 있다. 형광 라벨이 사용된 경우, 현재 이용가능한 현미경검사 및 형광-활성화된 세포 분류기 분석 (FACS) 또는 당해 기술에서 공지된 모든 방법 절차의 조합은 특이적 결합 구성원을 확인하는데 그리고 정량화하는데 이용될 수 있다. 본원에서 기재된 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 형광 라벨을 담지할 수 있다. 예시적인 형광 라벨은, 예를 들어, 반응성 및 콘주게이트된 프로브 예를 들어 아미노쿠마린, 플루오레신 및 텍사스 레드, Alexa Fluor 염료, Cy 염료 및 DyLight 염료를 포함한다. 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 방사성 라벨, 예컨대 동위원소 ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁵¹Cr, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ⁵⁹Fe, ⁶⁷Cu, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹¹⁷Lu, ¹²¹I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁹⁸Au, ²¹¹At, ²¹³Bi, ²²⁵Ac 및 ¹⁸⁶Re를 담지할 수 있다. 방사성 라벨이 사용된 경우, 당해 기술에 공지된 현재 이용가능한 계수 절차는 GTR (예를 들어, 인간 GTR)에 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 특이적 결합을 확인 및 정량화하는데 이용될 수 있다. 라벨이 효소인 경우에서, 검출은 당해 기술에서 공지된 바와 같이 임의의 현재 이용된 비색, 분광광도법적, 플루오로분광광도법적, 전류측정 또는 가스계량 기술에 의해 달성될 수 있다. 이는 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 GTR 사이의 복합체의 형성을 허용하는 조건하에서 항-GTR 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 샘플 또는 대조군 샘플의 접촉에 의해 달성될 수 있다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 GTR 사이에서 형성된 임의의 복합체는 샘플 및 대조군에서 검출 및 비교된다. GTR에 대하여 본원에서 기재된 항체의 특이적 결합의 면에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 세포의 표면상에서 GTR 발현을 특이적으로 검출하는데 사용될 수 있다. 본원에서 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 면역침화성 정제를 통해 GTR을 정제하는데 또한 사용될 수 있다.
- [0953] 예를 들면, GTR 또는 GTR/GITRL 복합체의 존재의 정도의 정량 분석용 시험 키트의 형태로 제조될 수 있는 검정 시스템이 본원에서 또한 포함된다. 시스템 또는 시험 키트는 라벨링된 성분, 예를 들어, 라벨링된 항체, 및 하나 이상의 추가의 면역화학적 시약을 포함할 수 있다. 참고, 예를 들어, 키트에 관해 더욱 아래 섹션 5.5.
- [0954] **1.4 키트**
- [0955] 본원에서 기재된 하나 이상의 항체, 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이의 콘주게이트를 포함하는 키트가 본원

에서 제공된다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 약학 조성물의 성분 중 하나 이상, 예컨대 본원에서 제공된 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로 충전된 하나 이상의 용기를 포함하는 약학 팩 또는 키트가 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 키트는 본원에서 기재된 약학 조성물 및 임의의 예방제 또는 치료제, 예컨대 본원에서 기재된 것을 함유한다. 특정 구현예에서, 키트는 T 세포 미토겐, 예컨대, 예를 들어, 파이토헤마글루티닌 (PHA) 및/또는 포르블 미리스테이트 아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체를 함유할 수 있다. 상기 용기(들)과 임의로 관련된 것은 의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 공지가 될 수 있고, 이 공지는 인간 투여를 위하여 제조, 사용 또는 판매의 대리권에 의한 승인을 반영한다.

[0956] 상기 방법에서 사용될 수 있는 키트가 본원에서 또한 제공된다. 일 구현예에서, 키트는 본원에서 기재된 항체, 바람직하게는 정제된 항체를 하나 이상의 용기에서 포함한다. 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 키트는 대조군으로서 실질적으로 단리된 G1TR 항원 (예를 들어, 인간 G1TR)을 함유한다. 또 다른 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 키트는 G1TR 항원과 반응하지 않는 대조군 항체를 추가로 포함한다. 또 다른 특이적 구현예에서, 본원에서 기재된 키트는 G1TR 항원에 대한 항체 (예를 들어, 검출가능한 기질 예컨대 형광성 화합물, 효소 기질, 방사성 화합물 또는 발광성 화합물에 콘주게이트될 수 있는 항체, 또는 검출가능한 기질에 제1 항체가 콘주게이트될 수 있음을 인식하는 제2 항체)의 결합 검출을 위하여 하나 이상의 요소를 함유한다. 특이적 구현예에서, 본원에서 제공된 키트는 재조합으로 생산된 또는 화학적으로 합성된 G1TR 항원을 포함할 수 있다. 키트에서 제공된 G1TR 항원은 고정 지지체에 또한 부착될 수 있다. 더욱 특이적 구현예에서, 상기 기재된 키트의 검출 수단은 G1TR 항원이 부착되는 고정 지지체를 포함한다. 그와 같은 키트는 비-부착된 리포터-라벨링된 항-인간 항체 또는 항-마우스/랫트 항체를 또한 포함할 수 있다. 본 구현예에서, G1TR 항원에 대한 항체의 결합은 상기 리포터-라벨링된 항체의 결합에 의해 검출될 수 있다.

[0957] 하기 실시예는 설명으로써 및 비제한으로써 제공된다.

[0958] 6. 실시예

[0959] 당해 섹션(즉, 섹션 6)에서 실시예는 예시로서 제공되며 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0960] 6.1 실시예 1: 인간 G1TR에 대한 신규한 항체의 생성

[0961] 당해 실시예는 인간 G1TR에 결합하는 무린 항체의 생성 및 특성화를 기술한다. 특히, 당해 실시예는 인간 G1TR에 특이적으로 결합하여 CD4⁺ T 세포에 대해 공동-자극 효과를 나타내는 무린 항체의 생성을 기술한다.

[0962] 신규한 G1TR 항체를 생성하기 위해, 인간 G1TR로 형질감염된 마우스 CMS5a 세포를 BALB/c 마우스에서 아주반트 (모노포스포릴 지질 A(MPL), 트레할로스 디미오클로에이트(TDM), 무라밀 디캡타이드(MDP) 및 프로인트 아주반트 (FA))와 함께 면역원으로서 사용하였다. 면역화된 마우스로부터의 비장 세포를 마우스 골수종 세포주 SP2/0와 융합시켰다. 새로 생성된 클론의 상정액을 hG1TR-형질감염된 CMS5a 및 야생형 CMS5a 세포 상에서 혼합 적혈구흡착 검정으로 스크리닝하였다. 선택된 상정액을 재조합 hG1TR 단백질(HG1TR-Fc, Sigma) 상에서 ELISA에 의해 추가로 시험하였다. 융합 #231은 MHA 및 ELISA에 의해 인간 G1TR(때로는 본원에서 hG1TR 또는 huG1TR이라고 함)에 대해 선택적 반응성을 갖는 네 가지 하이브리도마(231-32-15, 231-1039-45, 231-1042-7 및 231-1333-21)를 초래하였다. 항체(모두 IgG₁)를 추가의 시험을 위해 단백질 G 친화 크로마토그래피로 정제하였다.

[0963] 항-G1TR-항체의 특이성은 정제된 재조합 인간 G1TR, 재조합 마우스 G1TR, 인간 G1TR로 형질감염된 CMS5a 세포, 야생형 CMS5a 세포, 활성화된 CD4⁺ T 세포 및 비처리 CD4⁺ T 세포에 대한 웨스턴 블롯에 의해 시험하였다. 비-환원 조건하에서의 웨스턴 블롯이 도 1에 도시되어 있다. 항-G1TR 항체는 정제된 재조합 인간 G1TR과는 반응성이었지만, 재조합 마우스 G1TR과는 반응성이 없었고, CMS5a 세포에서 재조합 인간 G1TR과는 반응성이며, 활성화된 CD4⁺ T 세포에서 천연 인간 G1TR과 반응성이었다.

[0964] 고정화 huG1TR에의 리간드(G1TR-L) 및 단클론성 항체 결합의 분석을 표면 플라즈몬 공명에 의해 수행하고 BIAcore[®]에서 측정하였다. G1TR(~1100 RU)을 표준 아민 커플링을 사용하여 CM5 센서 칩에 고정화시켰다. 분석물을 15분 동안 5μl/min의 유속에 이어 10분간의 해리 기간 동안 고정화 G1TR 상에 주입하였다. 동적 시험(kinetic run)을 수행한 후, 친화 및 해리 상수를 BiaEvaluation[®] 소프트웨어(Biacore Life Sciences)에 의해 동시에 계산하였다. 인간 G1TR-L의 결합은 12.5-200 nM의 농도 범위에 걸쳐 분석하고 무린 항-G1TR 단클론성 항체는 6.25-100 nM의 농도에 걸쳐 분석하였다. 항체는 고정화 마우스 G1TR에 결합하지 않았다. 항체에 대한 친화

및 해리 상수가 아래 표 9에 나타내어져 있다.

표 9

분석물	K_A (1/M)	K_D (M)
huGITR-L	1.81×10^8	5.54×10^{-9}
mAb 231-1039-45	4.20×10^8	2.38×10^{-9}
mAb 231-32-15	4.04×10^8	2.47×10^{-9}
mAb 231-1333-21	4.19×10^8	2.39×10^{-9}
mAb 231-1042-07	4.30×10^8	2.33×10^{-9}

하이브리도마 231-32-15, 231-1039-45, 231-1042-7 및 231-1333-21을 서열분석하여, 동일한 cDNA 및 단백질 서열을 가짐을 발견하였다. VH 및 VL의 단백질 서열은 트립신 소화물(tryptic digest)의 N-말단 단백질 서열분석 및 질량 분석(MS)에 의해 확인하였다. 항-GITR 항체의 가변 중쇄 서열은 서열번호 201이고, 항-GITR 항체의 가변 경쇄 서열은 서열번호 202이다. 중쇄 가변 영역(VH) 상보성 결정 영역(CDR) 서열 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열번호: 13, 14 및 15를 갖고, 경쇄 가변 영역(VL) CDR 서열 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열번호: 16, 17 및 18을 갖는다.

새로운 231-GITR 항체의 경쟁적 결합을 상업적으로 이용 가능한 항-GITR 단클론성 항체(R&D Systems mAb689 clone 110416)와 비교하였다. GITR 형질감염된 CMS5a 세포를 사용하였으며 비표지된 항-GITR mAb와 함께 항온처리한 다음 PE-접합 R&D mAb 또는 Alexa 488-접합 231-1039-45 또는 213-1333-21 항체를 첨가하였으며(Alexa 448-접합 213-1333-21 항체에 대한 데이터는 나타나지 않음), 결과는 FACS 분석으로 평가하였다. R&D systems 항-GITR mAb의 차단 연구는 도 2a에 도시되어 있고, 231 항체(1039-45)의 차단 연구는 도 2b에 도시되어 있다. 이러한 연구들에서, 무 항체, 비표지된 R&D 항체 또는 비표지된 시험 항체(항체 1042-7, 1039-45, 1331-21 또는 32-15) 중 어느 하나를 먼저 첨가하고 M5Sa-GITR 형질감염된 세포와 함께 항온처리하였다. 그후, 표지된 R&D systems 항체(도 2a) 또는 표지된 231-항-GITR 항체 1039-45(도 2b)를 첨가하였다. 새로운 231 항체(1042-7, 1039-45, 1333-21 또는 32-15) 만이, 가능하게는 입체 장애로 인해, R&D 항체의 결합을 부분적으로 차단하였다(도 2a). 도 2b는 R&D 항체가 231-1039-45 항체의 결합을 차단하지 않았음을 보여준다. 1039-45의 결합은 231 항체 중의 어느 것(즉, 1042-7, 1039-45, 1333-21 또는 32-15)에 의해 억제되었다.

231- GITR 항체의 결합 특성을 FACS로 분석하였으며, 결과가 도 3a-c에 도시되어 있다. 도 3a는 두 개의 상이한 배치(1 및 2)로부터의 항-인간 GITR IgG₁ 1333-21 항체 및 R&D Systems 항체로의 CMS5a-GITR 세포의 염색을 보여준다. 도 3b에는, 1042-7, 32-15, 1039-45, 1333-21 및 R&D Systems 항체로의 염색시 생체의 PMBC 유도된 CD3⁻CD19⁻ GITR⁺ 및 CD4⁺CD25⁺ GITR⁺의 형광 강도가 나타내어져 있다. 1333-21 또는 R&D systems 항체(mAb689 clone 110416) 결합 후 이러한 생체내 PMBC 유도된 세포의 FACS 분석이 도 3c에 나타내어져 있다.

다음으로, 연구는 항-CD3 (OKT3) 항체와 조합하여 CD4⁺ T 세포 상에서의 항-GITR 항체의 공동자극 효과를 평가하기 위해 수행하였다. 가장 유의적인 상대적 공동자극 효과는 항-GITR 항체(231-1042-7, 231-32-15, 231-1039-45, 231-1333-21)를 준최적 농도(0.2μg/ml)의 OKT3과 배합함으로써 관찰되었다. 항-GITR 항체(5μg/ml) 및 다양한 농도의 OKT-3 항체를 조직 배양 플레이트에 결합시킨 다음 CFSE-표지된 CD4⁺ 세포와 함께 항온처리하였다. IL-2(10 U/ml)를 배지에 가하고, 세포 및 항체를 추가로 5일간 항온처리하였다. 5일의 말기에, CFSE 강도를 낮은 CFSE 강도를 갖는 분화된 세포로 평가하였다. IFN γ 를 또한 측정하였다. 항-GITR 항체에 대한 결과가 도 4에 도시되어 있다. 준최적 농도의 OKT3 항체(0.2μg/ml)에서, 항-GITR 항체는 CD4⁺ 세포의 증식에 대해 상당한 상대적 효과를 가졌다. 대조군과 비교하여 IFN γ 에 있어서의 증가가 시험된 OKT3의 모든 수준과 조합하여 항-GITR 항체의 존재하에서 나타났으며, 가장 현저한 효과는 0.2μg/ml 및 0.04μg/ml에서 관찰되었다. 시험된 항체들 간의 변화는 각 항체 제제(e.g. 별도의 제제) 간의 자연적 변동성 및 검정내 변동성에 기인할 수 있다. 특히, OKT3의 부재하에서는, 항-GITR 항체에 의한 자극이 없다. 항-GITR 항체와 OKT3의 공동자극 효과는 항-GITR 항체의 양에 대해 용량 의존적이었다(데이터로 나타나지 않음).

끝으로, 인간 GITR에 대해 특이적이고 재조합 및 천연 GITR을 인지하는 새로운 항-GITR 항체를 분리하였다. 이들 항체는 2.5-5 ng/ml에서 hGITR-형질감염된 CMS5a 세포 상에 발현된 hGITR과 결합하며 FACS 분석에 의해 우수한 결합을 보인다. 항체는 또한 천연 hGITR을 발현하는 T 세포를 포함한 인간 PBMC에 결합되었다. BIAcore[®]에

의한 GITR에 대한 이들의 친화도는 K_A (1/m) 대략 4.2×10^8 , K_D (m) 2.4×10^{-9} (대 1.8×10^8 및 K_D 5.5×10^{-9} 의 GITRL (리간드) K_A)이다. 항체는 상업적으로 이용 가능한 GITR mAb (R&D)에 비해 hGITR 상의 상이한 부위에 결합한다.

[0972] $CD4^+$ T 세포에 대한 항-GITR 단클론성 항체와 준최적 농도($0.2\mu\text{g/ml}$ 및 $0.04\mu\text{g/ml}$)의 항-CD3 mAb(OKT3)의 공동 자극 효과를 입증하였다. 풍부한 $CD4^+$ T 세포의 집단에서의 T-조절 세포의 존재에도 불구하고, 항-GITR 항체는 $CD4$ T 세포 활성을 강화시켰다.

[0973] 6.2실시예 2: 마우스 단클론성 항체 231-32-15의 인간화

[0974] 당해 실시예는 무린 항체 231-32-15의 인간화 및 인간화된 항체의 특성화를 기술한다.

[0975] 6.2.1무린 항체 231-32-15의 인간화

[0976] 인간 수용체 골격의 선택을 포함한 항-인간 GITR 마우스 항체 231-32-15의 인간화가 본원에 기재되어 있다.

[0977] 6.2.2무린 항체 231-32-15의 키메라화

[0978] 각각 서열번호: 201 및 202를 갖는 무린 231-32-15로부터의 무린 VH 및 VL (카파) 가변 영역을 GeneArt[®] (Life Technologies[™])에 의해 합성하였다. 원래의 무린 가변 도메인으로부터의 천연 선도 서열이 제한 부위를 갖는 어댑터와 함께 포함되어, 이들 가변 영역을 표준 내부(in-house) 인간 IgG₁ Vh 벡터(CH1-2-3 도메인), 및 Vk 벡터(Ck1)로 직접 클로닝하여, 무린 Vh 또는 Vk, 및 인간 불변 영역을 갖는 키메라성 유전자를 생성하였다. 그후, 키메라성 중쇄 및 경쇄 발현 벡터를 현탁액 중에서 CHO 세포로 공동-형질감염시켜, 아래 수행된 검점에서 사용하기 위한 키메라성 항체 단백질을 생산하였다. 이러한 키메라성 항체를 섹션 6의 실시예에서는 "키메라성 부모 231-32-15 항체"라고 한다. 이러한 키메라성 부모 231-32-15 항체는 경쇄 불변 도메인에, Kabat에 따라 넘버링된, T109S 치환(underline, 야생형 Fc 서열에 비해 위치 109에서 세린으로의 트레오닌의 치환)을 함유하며, 이것은 불변 영역으로의 프레임의 가변 영역의 클로닝을 촉진시킨다. 이러한 돌연변이는 항체 결합 또는 기능에 영향을 미치지 않는 보존적 변형이다.

[0979] 항체 231-32-15의 CDR을 이식하기 위한 인간 수용체 프레임워크를 선택하는데 상동성 매칭을 사용하였다. 데이터베이스, 예를 들면, 인간 및 마우스의 면역글로불린 유전자좌로부터의 생식계열 가변 유전자의 데이터베이스 (IMGT 데이터베이스(the international ImMunoGeneTics information system[®]; Lefranc MP 등, (1999) Nucleic Acids Res 27(1): 209-12; Ruiz M 등, (2000) Nucleic Acids Res 28(1): 219-21; Lefranc MP (2001) Nucleic Acids Res 29(1): 207-9; Lefranc MP (2003) Nucleic Acids Res 31(1): 307-10; Lefranc MP 등, (2005) Dev Compo Immunol 29(3): 185-203; Kaas Q 등, (2007) Briefings in Functional Genomics & Proteomics 6(4): 253-64) or the VBASE2 (Retter I 등, (2005) Nucleic Acids Res 33, Database issue D671-D674) 또는 Kabat 데이터베이스(Johnson G 등, (2000) Nucleic Acids Res 28: 214-218)) 또는 간행물(e.g., Kabat EA 등, *supra*)을 사용하여, 무린 중쇄 및 경쇄 가변 영역이 속하는 인간 서브패밀리를 확인하고 수용체 분자로서 사용하기 위한 최적합 인간 생식계열 프레임워크를 결정할 수 있다. 수용체로서 사용하고자 하는 이러한 서브패밀리 내의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열(VH 및 VL)의 선택은 이식 후 6개의 CDR의 적합한 상대적인 존재를 보존하는 것을 돕기 위해 서열 상동성 및/또는 CDR1 및 CDR2 영역의 구조 매치에 기반할 수 있다.

[0980] IgBLAST(NCBI 웹사이트에서 이용 가능함)를 사용한 IMGT 데이터베이스의 검색은 231-32-15 중쇄 가변 영역 프레임워크와 인간 중쇄 가변 영역 서브패밀리 1 및 7의 구성원들 간의 우수한 상동성을 나타내었다. CDR 및 프레임워크 서열 둘 다의 최고의 상동성 및 동일성이 생식계열 서열: IGHV1-2*02 (DP75로도 공지됨; 서열번호 601) (59.2% 동일성; 98개 중 58개 아미노산 잔기), IGHV1-3*01 (서열번호 602) (58.2% 동일성; 57/98), IGHV1-46*01 (서열번호 603) (57.1% 동일성; 56/98), IGHV1-18*01 (서열번호 604) 및 IGHV1-69*01 (서열번호 605) (둘 다 56.1% 동일성; 55/98) 및 IGHV7-4-1*02 (서열번호 606) (54.1% 동일성; 53/98)에 대해 관찰되었다.

[0981] 동일한 접근법을 사용하여, 231-32-15 경쇄 가변 도메인 서열은 인간 경쇄 가변 도메인 카파 서브패밀리 3 및 4의 구성원들에 대해 우수한 상동성을 나타내었다. CDR 및 프레임워크 서열 둘 다에 대한 최고의 상동성 및 동일성은 생식계열 서열: IGKV4-1*01 (서열번호 607) (79.2% 동일성; 101개 중 80개 아미노산 잔기) 및 IGKV3-7*02 (서열번호 608) (64.4% 동일성; 65/101)에 대해 관찰되었다.

[0982] 인간화 과정에 대한 출발점으로서, 마우스 231-32-15 VH의 CDR 이식 버전을 인간 프레임워크 수용체로서 인간

IGHV1-2*02를 사용하여 생성하였다. CDR의 입체배좌 또는 가변 도메인간 패킹에 영향을 미칠 수 있고 이에 따라 항체의 완전 활성을 유지하는데 구조적으로 중요할 수 있는 잔기 위치에서 다수의 복귀 돌연변이가 이루어졌다. 프레임워크 1에서, 잔기 Kabat H24가 마우스에서 유지되었는데, 그 이유는 이것이 CDR1에 대한 정식 잔기(Kabat에 의해 정의된 바와 같이 5개 아미노산 잔기 길이의 루프)이기 때문이다. 이것은 뮤린 서열에서는 Gly이고 인간 생식계열에서는 Ala이다. 프레임워크 2에서, 잔기 Kabat H48이 마우스에서 유지되었는데, 그 이유는 이것이 버니어 잔기(Vernier residue)(즉, CDR에 아주 근접하여)로서 알려져 있기 때문이다. 이것은 뮤린 서열에서는 Ile이고 인간 생식계열에서는 Met이다. 프레임워크 3에서, 버니어 잔기인 잔기 Kabat H67 및 73이 마우스에서 유지되었다. H67은 뮤린 서열에서는 Ala이고 인간 IGHV1-2*02 생식계열에서는 Val이다. H73은 뮤린 서열에서는 Lys이고 인간 IGHV1-2*02 생식계열에서는 Thr이다. CDR2에 대한 중요한 정식 잔기인 잔기 H71이 마우스에서 유지되었다(이것은 인간 생식계열에서는 Arg이고 뮤린 서열에서는 Val이다). CDR1에 대한 정식 잔기인 잔기 Kabat H94가 마우스에서 유지되었다(이것은 인간 생식계열에서는 Arg이고 마우스 서열에서는 Lys이다). 최종 인간화된 서열을 버전 VH A(서열번호 206)라고 명명하였으며 IGHV1-2*02 인간 생식계열과 79.6% 동일성(98개 중 78개 아미노산 잔기)을 가졌다.

[0983] 마우스 231-32-15 VL의 제1 CDR 이식 버전을 인간 프레임워크 수용체로서 인간 IGKV3-7*02를 사용하여 생성하였다. 복귀 돌연변이가 다양한 잔기 위치에서 고려되었으며, 그 결과로서 프레임워크 3에서, 잔기 Kabat L87이 VH/VL 계면에서 중추적인 역할을 할 수 있기 때문에 마우스에서 유지되었다. L87은 뮤린 서열에서는 His이고 IGKV3-7*02 인간 생식계열에서는 Tyr이다. 최종 인간화된 서열을 버전 VK A1(서열번호 207)라고 명명하였으며 IGKV3-7*02 인간 생식계열과 81.2% 동일성(101개 중 82개 아미노산 잔기)을 가졌다.

[0984] 마우스 231-32-15 VL의 제2 CDR 이식 버전을 인간 IGKV4-1*01을 인간 프레임워크 수용체로서 사용하여 생성하였다. 복귀 돌연변이가 다양한 잔기 위치에서 고려되었으며, 그 결과로서 프레임워크 3에서, 잔기 Kabat L87이 VH/VL 계면에서 중추적인 역할을 할 수 있기 때문에 마우스에서 유지되었다. L87은 뮤린 서열에서는 His이고 IGKV4-1*01 인간 생식계열에서는 Tyr이다. 최종 인간화된 서열을 버전 VK A2(서열번호 208)라고 명명하였으며 IGKV4-1*01 인간 생식계열과 91.1% 동일성(101개 중 92개 아미노산 잔기)을 가졌다.

[0985] 표 10은 상기한 마우스 231-32-15 VH 및 VL의 CDR 이식 버전에서 마우스 및 인간 항체 프레임워크 사이에 상이한 잔기(Kabat 넘버링)를 보여준다.

[0986] **표 10:** 231-32-15 및 인간 수용체 중쇄 가변 IGHV1-2*02 및 인간 수용체 경쇄 가변 IGKV4-1*01 및 IGKV3-7*02 프레임워크의 비교.

중쇄 가변 영역		
카바트 위치	231-32-15	IGHV1-2*02
24	Gly	Ala
48	Ile	Met
67	Ala	Val
71	Val	Arg
73	Lys	Thr
94	Lys	Arg
경쇄 가변 영역		
카바트 위치	231-32-15	IGKV4-1*01 / IGKV3-7*02
87	His	Tyr

[0987]

[0988] 6.2.3인간화된 변이체의 발현

[0989] IGHV1-2*02, IGK4-1*01 및 IGK3-7*02의 가변 영역을 아래에 기재된 바와 같이 Life Technologies™에 의해 합성하고 표준 발현 벡터(pPEP)에서 클로닝하였다. 이러한 작제물을 후속적으로 사용하여 CHO 세포를 형질감염시키고, 발현된 항체를 아래에 기재된 바와 같은 서스펜션 어레이 기술(Luminex® 200 system, Millipore) 및 표면 플라즈몬 공명(BIAcore®, GE Healthcare)을 사용하여 시험하였다. 당해 실시예에서 용어 "가변 영역"은 중쇄 IGHV1-2*02에 대해서는 VDJ 재배열 유전자 및 경쇄 IGK4-1*01 및 IGK3-7*02에 대해서는 VJ 재배열 유전자를 의미한다. 발현 벡터는 CMV 프로모터, 번역글로불린 불변 영역, WPRE 요소(전사후 반응 요소) 및 BGH 폴리아데닐화 신호를 함유하였다. 세 가지 상이한 발현 벡터 변이체가 가변 영역 IGHV1-2*02의 클로닝을 위해 사용되었

다. 두 개의 발현 벡터 변이체는 상이한 면역글로불린 불변 영역 - IGHG1 및 IGHG4를 함유하였고 제3 발현 벡터 변이체는 IGHG1의 단편을 함유하여 항체 Fab 단편을 생산하였다. 경쇄 IGK4-1*01 및 IGK3-7*02의 가변 영역을 IGKC 면역글로불린 불변 영역을 함유하는 발현 벡터에서 클로닝하였다.

[0990] **6.6.3.1CHO 세포 형질감염을 위한 발현 벡터에서의 클로닝**

[0991] 합성된 가변 영역을 적합한 면역글로불린 불변 영역을 함유하는 pPEP 발현 벡터로 클로닝하였다. IGHV1-2*02의 중쇄 가변 영역의 클로닝을 위해, 작제물 3592 (pPEP-InsX-Cg(iso3)), 4192 (pPEP-InsX-IgG₄) 및 4215 (pPEP-InsX-Fab-Xa-6xHis) (서열번호 36로서 개시된 "6xHis")를 37°C에서 4시간 동안 *HindIII*/*Eco47III*로 소화시켰다. 소화 후, 4952bp, 4952bp 및 4313bp의 크기를 갖는 밴드를 겔-정제하였다(Macherey & Nagel, NucleoSpin Gel and PCR cleanup). 카과 경쇄 가변 영역 IGK4-1*01 및 IGK3-7*02의 클로닝을 위해, 작제물 3593(pPEP-Ins-Ck)을 37°C에서 4시간 동안 *HindIII*/*Eco47III*로 소화시키고, 4474 bp의 크기를 갖는 밴드를 겔-정제하였다. 합성된 항체 가변 영역을 37°C에서 4시간 동안 *HindIII*/*Eco47III*으로 소화시키고, 422 bp(IGHV1-2*02) 및 411 bp(IGK4-1*01 및 IGK3-7*02)의 크기를 갖는 밴드를 겔-정제하였다.

[0992] 소화되고 정제된 가변 항체 영역(IGHV1-2*02, IGK4-1*01, IGK3-7*02)을 적합한 면역글로불린 불변 영역을 함유하는 pPEP 벡터(50 ng)로 프레임내에서 결합시켰다. 결합은 벡터 대 인서트 비를 1:3으로 하여 16°C에서 밤새 수행하였다. 그후 1μl의 결합 반응물을 DH10B 세포(이.콜라이 ElectroMax DH10B 전기적합성(electrocompetent) 세포, Invitrogen)(1900V/ 5ms)로 전기천공시켰다. 그후 5-50μl의 전기천공된 박테리아를 LB-한천 + 100μg/ml 암피실린 플레이트에 평판배양하였다. 각각의 작제물로부터 약 2-3개 콜로니를 골라서 밤새 성장시켰다.

[0993] 각각의 클론으로부터 소규모의 DNA 플라스미드 제조를 수행하였다(Macherey & Nagel, NucleoSpin Plasmid). 클로닝된 인서트의 존재 및 정확한 크기를 확인하기 위한 소화는 *HindIII*/*Eco47III*(H/E)로 수행하였고, *ApaI* (A) 소화를 사용하여 정확한 벡터 골격을 확인하였다. 벡터 무결성(vector integrity)은 비절단 플라스미드 DNA의 분리에 의해 시험하였다. 각각의 양성 클론 및 DNA로부터, 제제를 확대(up-scale)하고, 제어 소화시키고, 프라이머 892-Je를 사용하여 서열분석하였다(서열: 5' gaccaatagaaactgggcttgctc 3'; 서열번호 705). 각각의 작제물은 고유 식별자로서 작제물 번호를 제공받았으며 글리세롤 스톱을 제조하였다.

[0994] **표 11: 발현 벡터에서의 작제물 특성화**

작제물 번호	작제물 특성화 삽입물	면역글로불린 불변 영역
4260	IGHV1-2*02	IGHG1
4261	IGK3-7*02	IGKC
4262	IGK4-1*01	IGKC
4379	IGHV1-2*02	IGHG4
4336	IGHV1-2*02	IGHG1-Fab

[0995]

[0996] **6.6.3.2레트로바이러스 발현 벡터에서의 클로닝**

[0997] IGHV1-2*02, IGK3-7*02 및 IGK4-1*01의 가변 영역을 Life Technologeis™에 의해 합성하고 레트로바이러스 발현 벡터(pCMA)로 클로닝하였다. 이러한 작제물을 후속적으로 사용하여, preB 세포를 형질도입시키고 Retrocyte Display® 기술을 사용하여 표면 상에 항체를 발현시켰다. 레트로바이러스 발현 벡터는 MSCV 기반 5' 및 3' LTR', 막 앵커 분획(IGHG1)을 포함하는 면역글로불린 불변 영역(IGHG1 또는 IGKC) 및 CD8 표면 마커 유전자를 함유하였다.

[0998] 합성된 가변 영역을 적합한 면역글로불린 불변 영역을 함유하는 레트로바이러스 발현 벡터로 클로닝하였다. 중쇄 가변 영역의 클로닝을 위해, 작제물 3956(pCMA-InsX Cg(iso3) loxP2-I-tr_huCD8-loxP)을 37°C에서 4시간 동안 *HindIII*/*Eco47III*으로 소화시키고, 7616 bp 크기의 밴드를 겔-정제하였다. 카과 경쇄 가변 영역의 클로닝을 위해, 작제물 3957(pCMA-InsX Ck-I-tr_huCD8)을 37°C에서 4시간 동안 *HindIII*/*Eco47III*으로 소화시키고 6718 bp 크기의 밴드를 겔-정제하였다. 합성된 항체 가변 영역을 상기 섹션 6.2.1에 기재된 바와 같이 소화시켰다.

[0999] 소화되고 정제된 가변 항체 영역을 적합한 면역글로불린 불변 영역을 함유하는 레트로바이러스 발현 벡터(50 ng)로 프레임내에서 결합시켰다. 결합, 형질전환 및 클론 확인은 상기 섹션 6.6.3.1에 기재된 바와 같이 수행하였다. 확대된 DNA 플라스미드 제제를 프라이머 327-Je(서열: 5'ctcgatcctccctttatccag 3'; 서열번호 706)를 사용하여 서열분석하였다. 각각의 작제물은 고유 식별자로서 작제물 번호를 제공받았으며 글리세롤 스톱을 제조하

였다.

표 12: 레트로바이러스 발현 벡터에서의 작제물 특성화

작제물 번호	작제물 특성화 삽입물	면역글로불린 불변 영역	표면 마커
4257	IGHV1-2*02	IGHG1	CD8
4258	IGK3-7*02	IGKC	CD8
4259	IGK4-1*01	IGKC	CD8

6.2.4 재조합 항체의 발현

재조합 항체를 현탁액 중에서 FreeStyleCHO-S 세포(Invitrogen, R800-07)의 일시적 형질감염에 의해 발현시켰다. 간략하게, 세포 밀도를 4mM L-글루타민(Biochrom, K 0283) 및 1X HT 보충물(GIBCO, 11067-030)로 보충된 PowerCHO2 배지(Lonza, 12-771Q) 중에서 8×10^6 개 세포/ml로 조절하였다. 항체 경쇄(2.5 μ g/ml) 및 중쇄(2.5 μ g/ml)에 상응하는 DNA를 가볍게 교반하면서 세포 현탁액에 가하였다. DNA 부가 후, 세포 현탁액에 10 μ l/ml의 TransIT-Pro 형질감염 시약(MIRUS, MIR5700) 및 0.5mM(최종 농도) 발프로산(Sigma-Aldrich, P4543)을 보충하였다. 세포 현탁액을 진탕(200rpm)시키면서 31°C, 8% CO₂에서 6일간 항온처리하였다.

배양물 상청액을 원심분리(9000g, 10°C에서 10 min)에 의해 수확하고, 0.45 μ m 필터를 통해 여과하였다. Vivaspin 20 한외여과 장치(Sartorius, VS2032, MWCO 50 kDa)를 사용하여 상청액을 1000g, 10°C에서 대략 60분 동안 0.6ml의 최종 용적으로 농축시켰다. 재조합 항체의 정제를 위해 단백질 A HP Spin Trap 컬럼(GE Healthcare, 28-9031-32)을 결합 완충액(20mM 인산염 완충액 pH 7.0)으로 평형화시키고, 0.6ml의 농축물을 부하하였다. 컬럼을 뚜껑으로 밀봉하고, 빙글빙글 회전하는 믹서(end-over-end mixer) 상에서 실온에서 항온처리하였다. 30 min 후, 컬럼을 600 μ l 결합 완충액을 적용하여 2x 세척한 다음 100g에서 1분 동안 원심분리하였다. 결합된 재조합 항체를 400 μ l 용출 완충액(100mM 글리신, pH 2.0)을 가하고 100g에서 1분 동안 원심분리하여 스핀 컬럼으로부터 용출시켰다. 용출물을 즉시 40 μ l의 중화 완충액(1M Tris-HCl, pH 9.0)으로 중화시켰다. 정제된 재조합 항체를 특성화 연구를 위해 추가로 가공할 때까지 4°C에서 단백질 LoBind 튜브(Eppendorf, 0030108.116)에서 저장하였다.

정량을 위해, 세포 배양물 상청액 및 인간 IgG를 함유하는 정제된 샘플을 검정 완충액(Roche, 11112589001)에서 희석시키고, 희석물을 96-하프 웰 플레이트(Corning, 3884)에서 듀플리케이트로 평가하였다. 간략하게, 25 μ l 샘플을 F(ab')₂ 단편 특이적인 염소 항-인간 IgG와의 아민 커플링에 의해 부하된 1200 Luminex-COOH-비드를 함유하는 5 μ l와 함께 1시간 동안 암흑(20°C, 650 rpm)에서 항온처리하였다(Jackson ImmunoResearch, 109-006-09). ChromPure 인간 IgG 전체 분자(Jackson ImmunoResearch, 009-000-003)의 1:3 희석 시리즈(0.08-60ng/ml) 25 μ l의 듀플리케이트를 사용하여 표준 곡선을 생성하였다. 검출은 R-PE(5 μ g/ml; Jackson ImmunoResearch, 109-116-098)로 Fc-특이 표지된 30 μ l의 항-인간 IgG를 첨가하고 추가로 1h 동안 항온처리함으로써 수행하였다. 플레이트를 판독하고 다음의 세팅을 사용하는 Luminex® 200 기기(Millipore)를 사용하여 분석하였다: 100개 비드, 50 μ l 샘플 크기.

정제된 샘플의 품질 관리는 SDS-PAGE 및 HPLC 상에서의 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의한 분석을 포함하였다. SDS-PAGE 분석은 Laemmli의 프로토콜(Laemmli UK (1970) Nature, 227(5259): 680-5)에 따라 각각 12% 및 8% 폴리아크릴아미드 겔 상의 환원 및 비-환원 조건하에서 수행하였다. 폴리아크릴아미드 겔을 가시화를 위해 Comassie brilliant blue 용액으로 염색하였다. SEC는 이원성 펌프, 탈기 유닛, 자동 샘플링 유닛 및 UV 다이오드 어레이 검출기가 장착된 Agilent Infinity 1260 시스템(Agilent Technologies) 상에서 수행하였다. 분리를 위해 Zenix-C 300 컬럼(3 μ m 입자 크기, 4.5 x 300 mm, Sepax, 233300-4630)을 사용하였다. 각 샘플 3 μ g을 부하하고 0.3 5ml/min에서 15분 동안 100mM 인산염 완충액 pH 7.0(150mM NaCl로 보충됨) 중에서 분리하고, 220nm에서 검출하였다.

6.2.5 인간화된 변이체의 특성화

인간화된 변이체(Hum231#1: IGHV1-2*02 및 IGK3-7*02; Hum231#2: IGHV1-2*02 및 IGK4-1*01) 및 키메라성 부모 항체 231-32-15 둘 다의 결합 특성을 아래에 기재된 바와 같은 다수의 검정으로 특성화하였다.

6.6.5.1 서스펜션 어레이 기술에 의한 정량 및 결합 분석

[1010] 인간화된 변이체 및 키메라성 부모 항체 231-32-15 둘 다의 정제된 물질을 검정 완충액(Roche 11112589001) 중에서 1:10,000 및 1:100,000로 희석시켰다. 간략하게, 25 μ l의 각 희석물을 암흑(20 $^{\circ}$ C, 650rpm)에서 1500 Luminex[®] 비드(5 μ l 검정 완충액 중에서)와 함께 1시간 동안 96 하프-웰 필터 플레이트(Millipore, MABVN1250)에서 항온처리하였다. Luminex[®] 비드(Luminex Corp, # 5 LC10005-01 및 # 14 LC10014-01)를 COOH 비드 표면과의 아민 커플링을 통해 항-인간 IgG(F(ab)₂-특이, JIR, 105-006-097) 또는 G1TR 항원(R&D systems, 디-설파이드-결합된 단독이량체; 689-GR)과 커플링시켰다. IgG₁ 버전을 위해 1:3 희석 시리즈(0.08 ~ 540ng/ml)를 갖는 25 μ l의 ChromPure IgG 전체 분자(JIR, 009-000-003)의 듀플리케이트를 사용하여 표준 곡선을 생성하였다. IgG₄ 포맷의 항체의 경우, 상이한 표준이 사용되었다 - 정제된 면역글로불린(Sigma, I4639). 검출은 R-PE로 표지된 염소 항-인간 IgG F(ab)₂(2.5 μ g/ml; JIR 109-116-098, AbDSerotec Rapid RPE 항체 접합 키트, LNK022RPE) 60 μ l 및 1시간의 항온처리 시간(20 $^{\circ}$ C, 650rpm)을 사용하여 수행하였다. 플레이트를 Luminex[®] 200 시스템(Millipore)을 사용하여 분석하였다. 다수의 100 비드를 48 μ l 샘플 용적에서 웰당 계수하였다. 상대 친화도는 키메라성 부모 231-32-15 항체의 MFI 값(100% 결합으로 설정됨)을 기준으로 하여 샘플에 존재하는 IgG 값에 따라 계산하였다. 인간화된 변이체 둘 다는 100%에 가까운 상대 친화도를 나타내었다.

[1011] 6.6.5.2서스펜션 어레이 기술을 사용한 리간드 차단 활성

[1012] 항-G1TR 항체가 G1TR에 대한 리간드(G1TRL)의 결합을 차단하는지를 측정하기 위해, 순위 검정 설정을 서스펜션 어레이 기술을 사용하여 수행하였다. 5 μ l 검정 완충액 중의 1200 Luminex[®] 비드(Luminex Corp, #14 LC10014-01)를 96-웰 하프 에리어 플레이트(Corning, Inc., 3884)의 각 웰에 가하였다. 비드를 COOH 비드 표면과의 아민 커플링을 통해 G1TR 항원(R&D systems, 디-설파이드-결합된 단독이량체; 689-GR)과 커플링시켰다. 커플링 반응을 50 μ g/ml의 G1TR 항원 및 ml당 1x10⁷ Luminex 비드를 사용하여 수행하였다. 표준 NHS 에스테르 화학을 사용하여 항원의 1급 아민 그룹과 비드 표면 상의 카복실 그룹 간에 카보디이미드 결합을 형성하였다(Luminex Xmap cookbook chapter 3).

[1013] 단백질에 대한 항원 커플링은 간단한 2단계 카보디이미드 과정이며, 이 동안 미세구체 카복실 그룹을 먼저 Sulfo-NHS(N-하이드록시설포석신이미드)의 존재하에서 EDC(1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필]카보디이미드 하이드로클로라이드) 시약으로 활성화시켜 설포-NHS-에스테르 중간체를 형성한다. 그후, 반응성 중간체를 표적 분자(항체, 단백질 또는 펩타이드)의 1급 아민과의 반응에 의해 대체하여 공유 아마이드 결합을 형성한다. 커플링된 비드를 20 $^{\circ}$ C 및 650rpm에서 1h 동안 상이한 농도의 항-G1TR 항체(웰당 25 μ l 검정 완충액 중에 9000ng/ml 내지 12ng/ml의 농도)와 함께 항온처리하였다. 그후 30 μ l의 R-PE 표지된 G1TR-리간드(농도 1nM; monomeric, R&D systems 694-GF/CF)를 각 웰에 가하여, 60 μ l의 총 웰 용적을 제공하였다(웰당 1200 비드 및 표지된 G1TRL 0.5nM의 최종 농도). 리간드의 표지화는 R-PE 표지화 키트(AbDSerotec, LYNX Rapid RPE 항체 접합 키트, LNK023RPE)를 사용하여 제조자의 프로토콜에 따라 내부에서 수행하였다. 플레이트를 Luminex[®] 200 system(Millipore)을 사용하여 분석하였다. 다수의 100 비드를 50 μ l 샘플 용적에서 웰당 계수하였다. 리간드 차단 가능성(blocking potential)은 리간드 단독 대조군의 비-경쟁 신호(100% 결합)의 MFI 값을 사용하여 계산하였다. PE 검출 가능한 신호는 항원에 대한 리간드 결합을 나타내었다.

[1014] 제1 검정에서, 항-G1TR 항체 키메라성 부모 231-32-15 및 m6C8(제WO 06/105021호) 뿐만 아니라 IL-1 β 를 인지하는 대조군 항체(SK48E26; 국제 공보 제WO 95/001997호)를 시험하였다. 항체 m6C8은 제WO 06/105021호(본원에 참고로 포함됨)에 제공된 항체 6C8의 가변 영역에 기초하여 생성된 IgG1 항체이었다. m6C8의 중쇄는 서열번호 585의 아미노산 서열을 포함한다. m6C8의 경쇄는 서열번호 586의 아미노산 서열을 포함한다. 이 검정의 결과도 5에 나타나어져 있으며, 여기서는 333ng/ml 초과 6C8 항체의 농도에서, 어떠한 PE 신호도 검출되지 않았으며, 따라서, G1TR에 대한 G1TRL의 결합이 발생하지 않았음을 관찰할 수 있었다. 이와 달리, 키메라성 부모 231-32-15 항체의 경우, 시험된 모든 농도에서, PE 신호가 검출되었으며, 이것은 키메라성 부모 231-32-15 항체가 또한 G1TR에 결합된 경우 G1TRL가 여전히 G1TR에 결합할 수 있었음을 나타낸다. 도 5에 나타난 데이터는 n=8에 대해 계산된 표준 편차로, 이중으로 수행된 당해 검정의 4회 반복으로부터의 데이터이다.

[1015] 제2 검정에서, G1TR에 대한 G1TRL-PE 결합을 키메라성 부모 231-32-15 항-G1TR 항체 및 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2의 존재하에서 시험하였다. 도 6은 이러한 세 가지 항-G1TR 항체가, G1TR에 결합된 경우, 여전히 G1TR에 G1TRL을 결합시킬 수 있으며 모든 세 가지 항체가 필적하는 리간드 차단 활성을 보임을

나타낸다.

[1016] **6.6.5.3표면 플라즈몬 공명에 의한 동적 분석**

[1017] 표면 플라즈몬 공명을 사용하여 인간화된 변이체 및 키메라성 부모 231-32-15 항체의 친화도를 측정하였다 (BIAcore® T100/T200 민감도 강화 시스템 (GE Healthcare) 및 Fab-포획 검정). 모든 상호작용을 시험 완충액으로서 1xDPBS (PAA, H15-002) 플러스 P20 (0.05%, Pierce, 28320)을 사용하여 25℃에서 분석하였다. 항-GITR 항체(시험 완충액 중의 8μg/ml)를 고정화된 항-인간 Fab 항체(GE Healthcare, Fab Capture Kit, 28958325)를 통해 CM5 센서 칩(GE Healthcare, Series S CM5, BR-1005-30)의 칩 표면에 포획시켰다. GITR 항원의 비특이 상호작용을 검출하기 위해, 항체 포획은 단지 유량 세포(flow cell) 2에서 수행되는 반면, 유량 세포 1에서는 단지 포획 항체가 고정되었다. 또한, 비관련 항체(항-IL-1β; SK48E26; 국제 공보 제W0 95/001997호)를 사용하여 GITR 결합의 특이성을 평가하였다. 항-GITR 항체의 포획 후 GITR 항원(R&D systems, di-sulfide-linked homodimer; 689-GR)을 각 항체에 대해 상이한 양(40nM, 10nM 및 2.5nM)으로 유동 세포 둘 다를 통해 수행하였다. 또한 블랭크 곡선(시험 완충액 단독)이 각 시험에 포함되었다. 결합은 10μl/min의 유량으로 90s 동안 수행하고, 해리는 600s 동안 수행하였다. 각각의 수행 후 재생 단계를 30μl/min로 하여 60s 동안 10mM 글리신 pH2.0(GE Healthcare, BR-1003-55)으로 수행하였다. 결합 곡선은 R_{max}의 전체적 적합도를 갖는 Langmuir 1:1 모델을 적용하여 BIAcore® T200 평가 소프트웨어 버전 2.0.1을 사용하여 평가하였다.

[1018] 이러한 값들로부터 친화도 값(K_D (M))을 계산하였으며, 값은 아래 표 13에 나타내어져 있다. 인간화된 변이체 Hum231#1 및 Hum123#2는 향상된 온-레이트 및 감소된 오프-레이트를 나타내어 각각 0.7nM 및 0.6nM의 K_D 값을 야기하였다. 키메라성 부모 231-32-15 항체는 2nM의 친화도를 가졌다.

[1019] **표 13: 온- 및 오프-레이트 및 계산된 K_D(M)의 요약**

항-GITR 항체	k _{on} (1/Ms)	k _{off} (1/s)	K _D (M)
키메라성 부모 231-32-15	3.52E+05	7.12E-04	2.02E-09
Hum231#1	3.55E+06	2.49E-03	7.02E-10
Hum231#2	2.83E+06	1.78E-03	6.29E-10

[1021] **6.6.5.4표면 플라즈몬 공명에 의한 리간드 차단 분석**

[1022] 인간화된 변이체 Hum231#1과 Hum231#2 둘 다는 키메라성 부모 231-32-15 항체와 동일한 리간드 차단 역학을 나타낼 것으로 예상되었다. 이것은 표면 플라즈몬 공명(BIAcore® T100/T200 민감도 강화 시스템(GE Healthcare))에 의해 측정되는 바와 같은 리간드 차단 검정을 사용하여 확인되었다.

[1023] 제1 실험에서 고정화된 GITR 항원에 대한 GITR 리간드의 결합을 평가하였다. GITR 항원(R&D systems, 디설파이드-결합 단독이량체; 689-GR)을 CM5 센서 칩(GE Healthcare, Series S CM5, BR-1005-30) 상에서 고밀도(4371 RU)로 고정시켰다. 또 다른 유동 세포에서 난백알부민(1289 RU, Pierce ThermoFisher 77120)을 참고를 위해 고정시켰다. 고정화는 아민 커플링(0.4M EDC 및 0.1M NHS를 사용한 표면의 활성화, GE Healthcare 아민 커플링 키트, BR-1000-50)을 위한 제조자(GE Healthcare)로부터의 표준 프로토콜에 따라 수행하였다. 미반응 그룹을 1M 에탄올-아민-HCl pH 8.5로 불활성화시켰다. 그 후 두 개의 GITR 리간드(단량체 R&D, 694-GL 및 비-공액 결합된 단독삼량체 R&D, 6987)를 포화 조건을 결정하기 위해 상이한 양(500nM, 250nM 및 125nM)으로 칩 표면을 통해 수행하였다. 5μl/min의 유량에서 240s의 결합 시간과 300s의 해리 시간을 사용하였다. 칩 표면의 재생은 10mM 글리신 pH2.0(GE Healthcare, BR-1003-55)을 10μl/min에서 60s 동안 사용하여 수행하였다. 가장 유리한 포화 조건은 125nM에서 GITR 삼량체성 리간드로 달성되었고, 따라서 이러한 설정이 동일한 양으로 항-GITR 항체에 사용되었다. 또 다른 실험에서, 항-GITR 항체(125nM)가 먼저 칩 상의 GITR 항원에 결합되고 GITR 리간드(125nM에서 비-공액 결합된 삼량체)가 그 후에 첨가되도록 반대의 설정을 사용하였다.

[1024] 도 7에 나타내어진 바와 같이, GITR 항원이 칩 상에 고정되고 GITRL가 항-GITR 항체 키메라 231-32-15 항체, Hum231#1 및 Hum231#2의 존재하에 첨가되는 경우, GITRL의 결합이 관찰되었다. 이와 달리, 항-GITR 항체 m6C8의 존재하에서는 GITRL의 결합이 관찰되지 않았다. 이러한 데이터는 키메라 231-32-15 항체, Hum231#1 및 Hum231#2가 인간 GITR이 GITRL에 결합하는 것을 억제하지 않음을 나타낸다.

[1025] **6.3 실시예 3: 인간화된 항체의 기능적 특성화**

[1026] 당해 실시예는 GITR의 효능제로서 작용하는 상기한 방법에 의해 생성된 인간화된 항-GITR 항체의 능력을 입증한다. 항-GITR 항체 Hum231#2는 서열번호 567의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 587의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 항체 Hum231#2는 경쇄 불변 영역에, Kabat에 따라 넘버링된, T109S 치환(즉, 야생형 Fc 서열에 비해 위치 109에서 트레오닌의 세린으로의 치환)을 함유하는 인간 IgG1 항체이며, 이것이 불변 영역으로의 프레임 내 가변 영역의 클로닝을 촉진시킨다. 이러한 돌연변이는 항체 결합 또는 기능에 영향을 미치지 않는 보존적 변형이다. Kabat에 따라 넘버링된, 위치 109에 트레오닌을 함유하는 Hum231#2w로 명명된 야생형 대응물을 또한 생성하였다. 항체 Hum231#2w는 서열번호 567의 중쇄 및 서열번호 576의 경쇄를 포함하는 인간 IgG1 항체이다.

[1027] 이러한 항-GITR 항체를 또한 일차 인간 CD4⁺ 또는 CD8⁺ T-세포를 공동자극하는 이들의 능력을 측정하기 위해 검정하였다. 이러한 작업은, 아래 섹션 6.3.1 내지 6.3.3 및 6.3.7에 기재된 바와 같이, 다수의 기증자로부터의 재료로 수행하였다. 후보물질 항체의 스크리닝 및 시험에 사용되는 인간 백혈구는 뉴욕 혈액 센터(New York City)로부터 입수하였다.

[1028] 항-GITR 항체의 기능적 활성은 풍부한 CD4 양성(a.k.a. CD4⁺) T 세포, CD8 양성(a.k.a. CD8⁺) T 세포 및 PBMC에서 입증되었다. 인간 T-세포 증식 연구의 경우, 새로 제조된 기증자 패킹된 백혈구를 수집하고 멸균 조직 배양 기술을 사용하여 가공하였다. 백혈구를 가공하여 밀도 구배(립프구 Separation Media, Corning)에 의해 단핵 면역 세포(PBMC)를 수확하였다. PBMC는 Ficoll 밀도 구배의 버피 코트 층에 배치된다.

[1029] 풍부한 CD4 세포를 RosetteSep® 인간 CD4⁺ T 세포 풍부 콕테일(Stemcell Technologies, Vancouver, BC Canada)을 사용한 음성 선택(negative selection)에 의해 PBMC로부터 제조하였다. 풍부한 CD4⁺ T-세포 제제를 림프구 분리 배지(Corning) 상에서 밀도 원심분리에 의해 적혈구 세포로부터 분리하였다. 수집된 세포를 세척하고 액체 질소에서 저장하기 위해 분취하였다. 자극에 대한 기증자의 반응에 있어서의 변동성을 설명하기 위해, 다양한 농도의 항-CD3을 사용하여 반응에 대한 기증자-특이 성능을 조절하였다. 따라서, 항-GITR 항체를 스크리닝하기 전에, 버피 코트를 기준 항-GITR 키메라성 부모 231-32-15 항체의 존재 또는 부재하에 적정된 수준의 항-CD3(Clone SP34; BD Pharmingen; 31.5ng/ml 내지 250ng/ml 범위의 농도)로의 CD3 자극에 대한 반응으로 사이토킨 방출 및 증식에 대한 이들의 성능에 대해 평가하여 베이스라인 T-세포 증식 및 이들의 사이토킨 생산을 확립하고 각각의 기증자 버피 코트에 대한 적합한 자극 조건을 결정하였다.

[1030] **6.3.1 항-CD3 자극된 CD4⁺ T 세포 증식에 대한 효능제성 항-GITR 항체의 효과**

[1031] 항-GITR 항체를 CD4⁺ T 세포의 공동자극에 의해 효능제 활성화에 대해 평가하였다. 키메라성 부모 231-32-15 항체의 효능제 활성을 두 개의 인간화된 버전과 비교하였다: Hum231#1과 Hum231#2. 공동자극 검정은 다음과 같이 수행하였다: 플레이트 결합된 자극 조건의 경우, 항-CD3 항체, 항-GITR 항체 및, 나타난 경우, 이소타입 대조군을 두 시간 동안 평저 또는 환저 멸균 조직 배양 플레이트 상에 코팅하고 과량의 항체를 세척을 통해 제거하였다. 가용성 공동자극 조건의 경우, 항-GITR 항체로의 공동자극을 용액 중에 제공하면서 항-CD3 항체를 플레이트 상에 코팅하였다. 시험된 항-GITR 항체는 Hum231#1과 Hum231#2, 키메라성 부모 231-32-15 항체(a.k.a REF-231) 또는 음성 이소타입 대조군(pAB1915)이었다. 추가로, 플레이트 결합된 및 가용성 공동자극 조건을 위해, 항-CD28 항체(125ng/ml; BD Pharmingen) 및 10U IL-2를 또한 용액 중에 제공하였다.

[1032] 세포 증식은 분할된 세포 내의 카복시플루오레세인 디아세테이트 석신이미딜 에스테르(CFSE) 염료의 희석을 모니터링함으로써 측정하였다(문헌 참조; Quah BJ 등, (2007) Nat Protoc, 2(9): 2049-56). 풍부한 CD4⁺ T 세포를 1-2mM CFSE로 표지하였다. CFSE-표지된 CD4⁺ 풍부 T 세포를 세척한 다음, 5μg/ml 또는 10μg/ml 플레이트 결합된 항-GITR 항체 또는 무 항체와 함께, 플레이트 결합된 항-CD3(125ng/ml), 가용성 항-CD28(125ng/ml) 및 10 U IL-2로 자극하였다. 세포를 배양물 상청액 및 세포가 플레이트로부터 수집되는 시점에서 각 기증자 세포의 최적 활성화에 따라 37°C에서 배양물 중에 3 내지 6일 동안 분할되도록 하였다.

[1033] 도 8a 및 8b는 각각 버피 코트 6 및 버피 코트 8 상에서 삼중으로 수행된 항-GITR 항체로의 공동자극에 의해 유도된 CD4⁺ T 세포 증식의 대표적인 FACS 분석을 보여준다. 이러한 도면은 세포 수(Y-축) 및 CFSE 표지된 CD4⁺ T 세포에 의해 방출된 형광 수준(X-축)을 보여준다. 10μg/ml 항-GITR 항체(키메라성 부모 231-32-15 (REF 231-

32-15), Hum231#1 및 Hum231#2)가 사용되었다. 증진된 $CD4^+$ T 세포 증식은, CFSE에 의해 방출된 형광 수준이 감소된 세포(CFSE low)의 증가된 퍼센트에 의해 나타내어진다. 도 8a 및 8b는 항-GITR 항체(키메라성 부모 231-32-15 (REF 231-32-15), Hum231#1 및 Hum231#2)가 고 반응 세포(버피 코트 6, 도 8a) 및 심지어 저 반응 세포(버피 코트 8; 도 8b) 둘 다에 대해 준최적 농도의 항-CD3 항체로 활성화된 세포에 첨가되는 경우 효능제 활성을 입증하였음을 예시한다.

[1034] 도 9a 및 9b는 $10\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서의 플레이트 결합된 항-GITR 항체(키메라성 부모 231-32-15 항체, Hum231#1, Hum231#2, and m6C8)에 대한 상기 연구로부터의 대표적인 결과의 히스토그램 플롯이다. 도 9a에 나타내어진 예에서, Hum231#1 또는 Hum231#2로의 공동자극은 $10\mu\text{g/ml}$ 에서 $CD4^+$ T 세포 증식을 유도하였다. 대략 50% 이상의 $CD4^+$ T 세포가 $10\mu\text{g/ml}$ Hum231#1 또는 Hum231#2로 공동자극되는 경우 증식하였다(CFSE low 세포). 이와 달리, 항-GITR 항체-매개된 공동자극이 없는 항-CD3/항-CD28 자극 하에서는, 단지 대략 35%의 $CD4^+$ T 세포만이 증식하였다(CFSE low 세포). 도 9b는 항-GITR 공동자극을 항-CD3/항-CD28-매개된 자극에 추가하는 것이 또한 항-CD3/항-CD28 단독으로의 자극과 비교하여 5일에 걸쳐 배양물 중의 $CD4^+$ T 세포의 절대 수에 있어서의 증가를 야기하였음을 예시한다. 예를 들면, $10\mu\text{g/ml}$ 항체 키메라성 부모 231-32-15 항체(REF 231)와 함께 항-CD3/항-CD28로의 자극은 7.5×10^4 내지 12.0×10^4 의 $CD4^+$ T 세포 수의 GITR 공동자극 유도된 확대를 유도하였다.

[1035] 추가로, $10\mu\text{g/ml}$ 에서의 Hum231#1-매개된 공동자극은 또한 7.5×10^4 내지 11.5×10^4 의 $CD4^+$ T 세포의 확대를 유도하였다. 항체의 $10\mu\text{g/ml}$ 농도에서, Hum231#2에 의한 공동자극이 또한 7.5×10^4 내지 10.6×10^4 의 $CD4^+$ T 세포의 증식을 유도하였다. 특히, $10\mu\text{g/ml}$ 의 m6C8(국제 공보 제WO 06/105021호)로의 $CD4^+$ T-세포의 공동자극은 항-CD3/항-CD28 자극 단독에서 보여지는 것을 능가하여 5일간의 배양 후 세포의 절대 수에 있어서의 추가의 증가를 야기하지 않았다.

[1036] 6.3.2항-CD3 유도된 $CD4^+$ T-세포 사이토킨 생산에 대한 효능제 항-GITR 항체의 효과

[1037] 항-GITR 항체의 효능제 공동자극 활성화에 대한 추가의 증거로서, $CD4^+$ T 세포에 의해 방출된 사이토킨($IFN\gamma$, IL-6, $TNF\alpha$, 및 IL-10)을 멀티플렉스 ELISA(Flowcytomix, FACS 비드 기반 사이토킨 ELISA, eBioscience)에 의해 측정하였다. 증식 검정으로부터 수확된 상청액을 수집하여 사이토킨 분석을 위해 사용하였다. 도 10a 내지 10d는 인간 $CD4^+$ T 세포에 의한 사이토킨 생산에 대한 $10\mu\text{g/ml}$ 또는 $5\mu\text{g/ml}$ 의 키메라성 부모 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2 항-GITR 항체의 효과를 보여준다. $10\mu\text{g/ml}$ 또는 $5\mu\text{g/ml}$ 의 키메라성 부모 231-32-15 항체, Hum231#1 또는 Hum231#2를 항-CD3/항-CD28 자극된 T-세포에 첨가하면, 항-CD3/항-CD28 자극 단독과 비교하는 경우, $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, IL-10 및 IL-6의 생산이 상당히 증가하였다. 항-CD3/항-CD28 자극의 부재하에서 효능제 항-GITR 항체에 대해서는 공동자극 활성이 관찰되지 않았다.

[1038] 6.3.3인간화된 231-32-15 클론의 적정

[1039] T-세포 증식 및 사이토킨 생산을 유도하는 항-GITR 항체 농도의 범위를 평가하기 위해, 풍부한 $CD4^+$ T-세포를 125ng/ml 항-CD3/항-CD28로 자극시키고, 적정된 플레이트 결합된 키메라성 부모 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2 항-GITR 항체로 공동자극시켰다. 도 11에 나타난 결과는 $10\mu\text{g/ml}$, $5\mu\text{g/ml}$ 또는 $2.5\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서의 키메라성 부모 231-32-15, Hum231#1 및 Hum231#2 공동자극이 CFSE 회색에 의해 모니터링되는 바와 같이 T 세포 증식을 유도함을 나타낸다. 더욱이, 임의의 항-CD3/항-CD28 자극의 부재하에서, 항-GITR 항체는 $CD4^+$ T 세포 증식을 자극하지 않는다.

[1040] 도 12a는 항-CD3/항-CD28 자극 및 일정한 농도($10\mu\text{g/ml}$, $5\mu\text{g/ml}$ 또는 $2.5\mu\text{g/ml}$)에 걸친 항-GITR 항체(키메라성 부모 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2)로의 공동자극이 $IFN\gamma$ 의 $CD4^+$ T-세포 생산을 증진시킴을 보여준다. 특히, 항-CD3/항-CD28 자극의 부재하에서, 항-GITR 항체(키메라성 부모 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2)는 $IFN\gamma$ 생산을 유도하지 않았다.

[1041] 용액 중에서 키메라성 부모 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2 항-GITR 항체의 기능적 활성을 추가로 실험하기 위해, 풍부한 $CD4^+$ T 세포를 125ng/ml 항-CD3/항-CD28로 자극하고 적정된 가용성 항-GITR 항체로 공동자극하였다. 가용성 Hum231#1 또는 Hum231#2 항-GITR 항체 또한 도 12b에 도시된 바와 같이 $IFN\gamma$ 의 $CD4^+$ T 세포 생산을

공동자극하였다.

[1042] **6.3.4항-CD3 유도된 PBMC 사이토킨 생산에 대한 효능제 항-GITR 항체의 효과**

[1043] 당해 실시예에서, 항-GITR 항체 Hum231#2로의 공동자극에 의해 유도된 사이토킨 생산을 PBMC를 사용하여 실험하였다. 건강한 기증자 버피 코트(Research Blood Components, LLC)로부터의 피콜 구배(ficoll gradient)를 통해 분리된 PBMC를 액체 질소에서 저장하고 실험일에 해동시켰다. 세포를 세포 배양 배지(RPMI + 10% FBS + 20 U/ml의 IL-2)에 재현탁시키고 다양한 준최적 농도(0.3-5 μ g/ml)의 플레이트-결합된 항-CD3 항체 및 5 μ g/ml의 플레이트-결합된 항-GITR 항체 또는 이소타입 대조군 IgG1 항체를 함유하는 96-웰 배양 플레이트에 가하였다. 샘플을 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 4일간 항온처리하고 세포 배양 상청액을 2일째 및 4일째에 수집하였다. 샘플을 V-PLEX 전염 증성 패널1 (인간) 키트(Meso Scale Discovery)를 사용하여 시험하여 제조자의 지침에 따라 분비된 사이토킨(IFN γ , IL-2, TNF α , IL-10, IL-13 및 IL-4)을 측정하였다.

[1044] 도 13에 도시된 바와 같이, 플레이트-결합된 항-GITR 항체 Hum231#2로의 공동자극은 두 명의 상이한 기증자로부터 PBMC 중의 다중 사이토킨의 분비를 유도하였다.

[1045] **6.3.5세포내 사이토킨 염색에 의해 측정된 사이토킨 생산에 대한 효능제 항-GITR 항체의 효과**

[1046] 사이토킨 생산에 대한 Hum231#2의 효능제 활성을 세포내 사이토킨 염색에 의해 추가로 분석하였다. 건강한 기증자 버피 코트(Research Blood Components, LLC)로부터 피콜 구배를 통해 분리된 PBMC를 액체 질소에서 저장하고 실험일에 해동시켰다. 세포를 세포 배양 배지(RPMI + 10% FBS + 20 U/ml의 IL-2)에 재현탁시키고 다양한 준최적 농도(0.3-5 μ g/ml)의 플레이트-결합된 항-CD3 항체 및 5 μ g/ml의 플레이트-결합된 항-GITR 항체 또는 이소타입 대조군 IgG1 항체를 함유하는 96-웰 배양 플레이트에 가하였다. 샘플을 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 3-4일 동안 항온처리하였다. 활성화 후, 세포내 단백질 수송을 억제하기 위해, 세포를 제조자의 지침에 따라 Brefeldin A(BD Biosciences)로 처리하고 샘플을 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 6시간 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포를 FITC 생존율 아민 염료(Life technologies)로 염색하여 죽은 세포를 염색시켰다. 냉 FACS 완충액(1 x PBS + 2% FBS, pH7.2)으로 세척한 후, 냉 FACS 완충액에서 희석시킨 CD3(APC Cy7, SP34.2), CD4(PercP Cy5.5, L200) 및 CD8a(PE Cy7, SK1)에 대한 항체를 함유하는 항체 카테일을 각 샘플에 가하고 4 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 항온처리하였다. 제조자의 지침에 따라 세포내 염색을 위해 세포를 고정하고 Cytotfix-Cytoperm(BD Biosciences)로 투과화시켰다. PBMC를 IFN γ (Alexa647, B27) 및 TNF α (PE, Mab11)에 대한 항체와 염색하고 실온에서 10분 동안 항온처리하였다. 샘플을 1 x Perm- 세척 완충액(BD Biosciences)을 사용하여 세척하고 FACScanto 유동 세포계측법(BD Biosciences)을 사용하여 획득하였다. 유동 세포계측 플롯은 Flojo 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 유동 세포계측 플롯 및 그래프는 6명의 상이한 기증자로부터의 PBMC를 사용한 실험들을 대표한다.

[1047] GITR 항체 Hum231#2는 인간 T 세포에 대한 공동자극 활성을 입증하여, 일정한 준최적 항-CD3 항체 농도에 걸쳐 IFN γ + 일작용성 T 세포, TNF α + 일작용성 T 세포 뿐만 아니라 IFN γ + TNF α + 다기능성 T 세포를 유도하였다(도 14a 및 14b).

[1048] 다음으로, 인간 IgG1 항체인 Hum231#2w를 pab1989로 명명된 인간 IgG4 항체로 전환시켰다. 항체 pab1989는 Hum231#2w와 동일한 중쇄 가변 영역과 동일한 경쇄를 공유하지만 인간 IgG4 불변 영역을 포함한다. 항체 pab1989는 서열번호 554의 중쇄 서열과 서열번호 576의 경쇄 서열을 포함한다.

[1049] IgG4 항체 pab1989를 상기한 세포내 사이토킨 염색 실험에서 IgG1 항체 Hum231#2w와 병행하여 시험하였다. 항-CD3 항체는 0.7, 0.8 및 0.9 μ g/ml로 사용하였고 항-GITR 항체는 5 μ g/ml로 사용하였다. 샘플을 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 3-4일간 항온처리하였다. 도 14c에 나타난 바와 같이, pab1989는 Hum231#2w와 유사한 효능제 활성을 나타내어, IFN γ + TNF α + 다기능성 CD4+ T 세포 및 TNF α + 일작용성 CD4+ T 세포를 유도하였다. 그래프는 4명의 상이한 기증자로부터의 PBMC를 사용한 실험을 대표한다.

[1050] **6.3.6항-GITR 항체의 효능제 활성에 대한 가교결합의 효과**

[1051] 항-GITR 항체 Hum231#2의 기능적 활성에 대한 가교결합의 효과를 항-CD3 자극된 PBMC를 사용하여 실험하였다.

[1052] 플레이트-결합된 또는 가용성 Hum231#2를 섹션 6.3.5에 기재된 바와 같이 준최적 CD3 자극 검정에서 IFN γ + TNF α + 다기능성 T 세포의 유도에 대해 시험하였다. 도 15a에 나타난 바와 같이, 가용성 Hum231#2는 아니고 플레이트-결합된 Hum231#2 만이, 이소타입 대조군과 비교하여, IFN γ + TNF α + 다기능성 CD8+ T 세포의 퍼센트를 증가시켰다.

[1053] 섹션 6.3.4에 기재된 바와 같은 PBMC 사이토킨 분비 검정을 플레이트-결합된 Hum231#2 또는 항-Fc 항체와 가교-결합된 Hum231#2에 대해 반복수행하였다. 분비된 사이토킨(IFN γ , IL-2, TNF α , IL-10, IL-13 및 IL-4)을 측정하기 위해 배양물 상청액을 4일째에 수집하였다. 플레이트-결합된 (도 15b) 또는 항-Fc 가교-결합된 (도 15c) Hum231#2로의 공동자극은 사이토킨 분비를 유도하였다.

[1054] **6.3.7번퍼 코트 8(BC8)에 대한 인간화된 231-32-15 클론의 활성화 및 효과기 T-세포 또는 T 조절 세포의 측정**

[1055] 당해 실시예에서, CD4⁺ T 효과기 또는 CD4⁺ T 조절 세포에 대한 효능제 항-GITR 항체의 효과를 이들의 증식을 모니터링함으로써 측정하였다. 풍부한 CD4⁺ T-세포를 CFSE로 표지하고 125ng/ml 플레이트 결합된 항-CD3 항체로 자극하였다. 증식된 풍부한 CD4⁺ T-세포를 배양물 중에서 5일 후 CFSE 희석에 의해 모니터링하였다.

[1056] 도 16a 및 16b에 나타난 풍부한 CD4⁺ T 세포 집단 내의 CD4⁺ T 효과기 또는 T 조절 세포 집단을 이들의 세포 표면 마커에 의한 유동 세포계측 염색에 의해 확인하였다. 활성화된 CD4⁺ T 효과기 세포는 CD25⁺, CD45RA⁻, CD127^{Med/Low} 및 Foxp3^{Neg/Low}를 특징으로 하였다. CD4⁺ T 조절 세포는 CD4⁺, CD25⁺, CD45RA⁻, CD127^{Low}, 및 Foxp3^{High}로서 확인되었다. FACS 염색은 아래 표 14에 따라 수행하였다:

[1057] **표 14: FACS 염색 패널**

채널	레이저	표준 형광색소	항원/ 형광색소
1	청색 488nm	FITC, AF488, GFP	CFSE
2	청색 488nm	PE	CD127
6	청색 488nm	Pe-Cy7	CD45RA
7	적색 633nm	APC	GITR APC
9	적색 633nm	APC-Cy-7, APC-H7	CD25-APC-H7
10	보라색 405nm	DAPI, Pac Blue, V450	FoxP3 e450
11	보라색 405nm	AF430, AmCyan, V500	L/D

[1058]

[1059] 자극 검정의 결과가 도 16a 및 16b의 FACS 플롯에 나타내어져 있다. CD4⁺ Tregs (CD4⁺, CD25⁺, CD45RA⁻, CD127^{Low} 및 Foxp3^{High}) 또는 활성화된 CD4⁺ T 효과기 세포 (CD25⁺, CD45RA⁻, CD127^{Med/Low} 및 Foxp3^{Neg/Low})에 대한 게이팅은 125ng/ml 항-CD3/항-CD28 자극 단독 및 항-GITR 공동자극과 함께 T 효과기 및 T 조절 세포 둘 다에 대해 GITR 발현을 상향조절함을 보여준다.

[1060] 도 16a는 T-효과기 및 T-조절 세포 둘 다의 FACS 분석을 도시한다. 두 가지 세포 타입 모두는 항-CD3 단독 또는 항-GITR 항체와 함께 자극 후 이들의 세포 표면 상에 GITR을 발현하였다. 그러나, 항-GITR 항체로의 공동자극이 T-조절 세포를 증가하여 T-효과기 세포를 우선적으로 확대시켜, 증가된 Teff/Treg 비를 야기하였다(도 16b).

[1061] 세포 면역의 맥락에서 T-세포에 대한 항-GITR 항체의 효능제 활성화에 대한 추가의 증거로서, PBMC의 자극 후 T 세포 반응을 평가하였다.

[1062] PBMC의 자극은 PBMC에 대한 항-CD3-유도된 증식을 조절함으로써 적정되었다. 도 17a 및 17b에는 플레이트 결합된 항-GITR 항체 또는 이소타입 대조군과 함께 31.25ng/ml의 플레이트 결합된 항-CD3/ 항-CD28로 자극된 CFSE-표지된 PBMC가 예시되어 있다. 항-GITR 항체의 활성화에 대한 음성 대조군으로서, 동일한 자극 조건을 사용하여 풍부한 CD4⁺ T 세포를 자극하였다(데이터로 나타내지 않음).

[1063] PBMC 집단에서 CD4⁺ 또는 CD8⁺ T-세포는 항-CD3과 항-CD4 또는 항-CD3과 항-CD8로의 염색에 의해 확인하였다. CD4⁺CD3⁺ T 세포 또는 CD8⁺CD3⁺ T 세포에 게이팅된 획득 FACS 샘플의 FloJo(Tree Star, Inc.) 분석은 항-GITR 키메라성 부모 231-32-15 (REF 231), Hum231#1 및 Hum231#2 항체가 T 세포 증식(% CFSE low)을 자극함을 보여주었다. 특히, 도 17b에 도시된 실험은 항-GITR 키메라성 부모 231-32-15 (REF 231), Hum231#1 및 Hum231#2 항체가 CD8⁺ T 세포에 대해 활성을 가짐을 밝혔다.

[1064] **6.3.8GITR NF- κ B-루시퍼라제 리포터 세포주에 대한 효능제 항-GITR 항체의 효과**

- [1065] 인간 GITR NF- κ B-루시퍼라제 리포터 세포주(Promega)는 항-GITR 효능제 항체의 공동자극 활성을 조사하도록 설계되었다. 항-GITR 효능제 항체 또는 GITR 리간드에 의한 GITR의 활성화가 NF- κ B를 활성화하는 것으로 보고되었다(문헌 참조; Snell LM 등, (2010) J Immunol 185: 7223-7234; Bulliard Y 등, (2013) J Exp Med 210: 1685-1693; Yu KY 등, (2003) Biochem Biophys Res Commun 310: 433-438). 이와 같이, Jurkat 세포를 유전자 변형시켜 GloResponse NF- κ B-luc2P 작제물 및 인간 GITR을 안정적으로 발현시켰다. 리포터 세포를 검정 배지(RPMI + 1% FBS)에 재현탁시키고 0.3 μ g/ml의 플레이트-결합된 항-CD3 항체(클론 SP34)의 존재 또는 부재하에 다양한 농도(12.5, 10, 5, 2.5, 1.25, 및 0.625 μ g/ml)의 플레이트-결합된 항-GITR 항체 Hum231#2w, m6C8 또는 IgG1 이소타입 대조군과 함께 항온처리하였다. 항-CD3 항체와 함께 항온처리된 플레이트를 항온처리한지 6시간 또는 18시간 후 판독하였다. 항-CD3 항체가 없는 플레이트는 항온처리한지 2, 5, 6, 8 또는 18시간 후 판독하였다. 항온처리 후, 플레이트를 실온에서 평형화시킨 다음 등용적의 실온 Bio-Glo 제제(Promega)를 가하였다. 발광도를 EnVision 멀티라벨 판독기 2100를 사용하여 판독하였다.
- [1066] 항-CD3 항체를 갖는 검정에 대해, 자극후 18시간에서의 루시퍼라제 RLU를 시험된 각각의 항체 농도에 대해 플롯팅하였다(도 18a). 유사하게, 항-CD3 항체가 없는 검정에 대해, 도 18b는 시험된 다양한 항체 농도에 대한 자극후 5시간에서의 루시퍼라제 상대 청결도 검사 단위(RLU)를 나타내는 그래프이다. 도 18c에는, 자극후 0, 2, 5, 6, 8 및 18시간에서, 시험된 몇 가지 항체 농도 중에서, 항-CD3 항체 없이 루시퍼라제 발현의 최고 비(GITR Ab/이소타입 대조군)가 나타내어져 있다. 나타낸 데이터는 항-CD3 항체를 사용한 네 가지 실험 또는 항-CD3 항체 없는 두 가지 실험을 대표한다.
- [1067] 항-CD3 항체의 존재하에서, m6C8이 6시간에서 보다 강한 효능제 활성을 나타내었지만(데이터로 나타내지 않음), 자극후 18시간까지, Hum231#2w 및 m6C8은 GITR 리포터 세포주의 유사한 활성화를 유도하였다(도 18a). 그러나, 항-CD3 항체의 부재하에서, m6C8은 아니고 단지 Hum231#2w만이 GITR 리포터 세포주의 활성화를 유도하였다(도 18b).
- [1068] **6.3.9Fc 감마 수용체 IIIA (CD16) 리포터 세포주에 대한 효능제 항-GITR 항체의 효과**
- [1069] 당해 실시예에서는, 활성화된 nTreg 세포 및 T 효과기 세포에 의한 인간 GITR의 발현을 실험하였다. 건강한 기증자로부터 단리된 PBMC를 자성-기반 분리 기술을 사용하여 CD3+ T 세포 (Teff) 또는 CD4+CD25+CD45RA+ T 세포 (nTregs)에 대해 풍부하게 하였다. 그후, T 림프구를 4일 동안 CD3-CD28 발현 비드와 500U rIL-2로, 및 추가로 5일 동안 50U rIL-2로 활성화시켰다. GITR 수용체 정량은 nTreg에 비해 CD4+ 및 CD8+ Teff에서의 게이팅에 의한 유동 세포계측법에 의해 측정하였다. Quantibrite 비드(BD Biosciences)를 동시에 수행하고, GITR 수용체 표면 밀도를 정량하는데 사용하였다.
- [1070] 도 19a에 나타낸 바와 같이, 9일째(및 평가된 모든 시점)에서 활성화된 nTreg 세포에 대한 인간 GITR의 표면 발현은 활성화된 CD4+ 또는 CD8+ T 효과기 세포에 대한 그것보다 더 높았다.
- [1071] 다음으로, GITR와 공동연합하고 활성화 Fc 감마 수용체를 통해 신호를 전달하는 항-GITR 항체 Hum231#2w의 능력은 상기한 바와 같이 생성된 활성화된 T 효과기 (Teff) 또는 nTreg 세포와 함께 Fc 감마 수용체 IIIA (CD16)를 발현하는 리포터 세포주를 사용하여 평가하였다. 확대된 Teff 또는 nTreg 세포를 상이한 용량의 Hum231#2w 또는 IgG1 이소타입 대조군과 항온처리하였다. CD16 (158 V/V 다형성)을 과발현하는 Jurkat NFAT-루시퍼라제 리포터 세포를 샘플에 가하였다. CD16에 대한 항체/항원 복합체(여기서, 항원은 세포 표면 상에 위치한다)의 결합은 프로모터/리포터 작제물에 신호를 전달하며 루시퍼라제 유전자 전사를 야기한다. 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 20시간 동안 항온처리하였다. 이러한 항온처리 후, Bio-Glo 루시퍼라제 검정 시약(Promega)을 실온에서 해동시키고, 75 μ l를 96-웰 백색 검정 플레이트의 각 웰에 가하였다. 5-10분 내에, 발광을 측정하였다. 백그라운드 발광을 각 샘플 판독치로부터 공제하고, 조절된 청결도 검사 단위(RLU)를 기록하였다. Δ RLU는 항-GITR 항체의 RLU 마이너스 이소타입 대조군의 그것을 나타낸다.
- [1072] 활성화된 nTregs 및 활성화된 CD4+ 또는 CD8+ T 효과기 세포 간의 차등 표면 GITR 발현과 일치하게(도 19a), 항-GITR 항체 Hum231#2w는 활성화된 nTreg 세포에 결합되는 경우 CD16을 우선적으로 활성화시켰다(도 19b).
- [1073] GITR 과발현이 종양 미세환경 내에 위치한 조절 T 세포의 특징인지를 평가하기 위해, GITR 발현을 건강한 인간 기증자의 혈액으로부터(도 19c, a-c, n=3) 또는 비-소세포 폐암(NSCLC) 환자의 종양 조직으로부터(도 19c, d-f, n=3) 단리된 T 세포 상에서 비교하였다. 면역 집단에 대한 백그라운드 결합을 없애기 위해, 세포-표면 및 세포 내 항체의 첨가 전에 모든 세포를 정제된 CD16/32 항체(10 μ g/ml, 실온에서, 20분)와 항온처리하였다. Fc γ -차단 후, 모든 샘플을 APC-결합 항-GITR 항체(클론 110416, R&D systems) 또는 이소타입 대조군 및 세포-표면 항체

계통-각테일(CD3-FITC, CD25-PECy7, CD4-BV650 및 CD8a-PE)과 병상에서 45분 동안(각 $1\mu\text{g/ml}$) 항온처리하고, FACS 완충액(PBS, EDTA 및 0.5% BSA)으로 3회 세척한 다음 고정/투과화시키고 Pacific Blue-접합 FOXP3와 항온 처리하였다(fix/perm 및 병상에서 각 45분 항온처리, $1\mu\text{g/ml}$). 그후, 염색된 샘플을 LSRFortessa 유동 세포계측법(BD Biosciences)을 사용하여 분석하였다. 도 19c의 세포 집단은 다음과 같이 정의되었다: Tconv (CD3+, CD4+, CD8a-, CD25low, FOXP3-) 또는 Treg (CD3+, CD4+, CD8a-, CD25high, FOXP3+).

[1074] 도 19c에서 입증된 바와 같이, GITR 표면 발현은 NSCLC 환자의 종양 조직으로부터 단리된 조절 T 세포에서 가장 높았고, 건강한 기증자로부터의 Treg 또는 통상의 T 세포에서는 거의 또는 전혀 검출할 수 없는 수준이었다.

[1075] 6.3.10아프리카 사바나 원숭이로부터의 T 세포의 사이토킨 생산에 대한 효능제 항-GITR 항체의 효과

[1076] 종 교차-반응성에 대해 시험하기 위해, Hum231#2를 아프리카 사바나 원숭이(AGM)로부터의 GITR에 대한 이들의 결합에 대해 평가하였다. 간략하게, AGM PBMC(Worldwide Primates)를 해동시키고 계수하였다. PBMC를 세포 배양 배지(RPMI + 10% FBS)에 재현탁시키고 항-CD3 항체(클론 SP34.2, BD) 또는 ConA (Sigma) 플러스 IL-2 (20 U/ml)로 37°C 및 5% CO_2 에서 3일간 자극하였다. 활성화 후, 세포를 아민 염료 FITC(Life technologies)로 실온에서 15분 동안 염색하였다. 세포를 냉 FACS 완충액(1 X PBS + 2% FBS, pH7.2)으로 세척하고, CD3 (APC Cy7, SP34.2), CD4 (PercP, L200), CD8 (PE Cy7, SK1) 및 PD-1 (PE, EH12.2H7)에 대한 항체를 함유하는 냉 FACS 완충액에 희석된 항체 각테일을 가하고, 4°C 에서 10분 동안 항온처리하였다. 세포를 세척하고 웰당 $2.5\mu\text{g}$ 의 Hum231#2 또는 IgG1 이소타입 대조군과 4°C 에서 10분 동안 항온처리하였다. 세포를 세척한 다음 Alexa647과 접합된 이차 항-Fc F(ab')₂ 항체로 4°C 에서 10분 동안 염색하였다. 세포를 세척하고, FACSCanto 유동 세포계측법(BD Biosciences)을 사용한 획득 전에 1.6% 파라포름알데히드로 고정시켰다. FACS 파일을 FACS DIVA 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[1077] 도 20a에 나타내어진 바와 같이, 항-GITR 항체 Hum231#2는 활성화된 AGM CD4+ 및 CD8+ T 세포에 결합한다. AGM 으로부터의 비자극된 T 세포는 베이스라인 수준의 GITR을 발현하지 못하며 세포 표면 상의 GITR 수준은 T 세포 활성화시 상향-조절된다. 도 20a에 나타낸 플롯은 세 가지 상이한 AGM 으로부터의 PBMC를 사용한 실험을 대표한다.

[1078] 다음으로, CD3 서브자극 검정을 아프리카 사바나 원숭이(AGM)로부터의 PBMC를 사용하여 수행하여 Hum231#2w의 효능제 활성을 실험하였다. 인간(Research Blood Components, LLC) 또는 AGM PBMC(Worldwide Primates)를 건강한 기증자로부터 피콜 구배를 통해 단리하고 액체 질소에 저장하였다가 실험일에 해동하였다. 세포를 세포 배양 배지(RPMI + 10% FBS + 20 U/ml의 IL-2)에 재현탁시키고, 플레이트-결합된 항-CD3 항체 ($0.8\mu\text{g/ml}$) 및 다양한 농도(2, 4, 5, 6 및 $9\mu\text{g/ml}$)의 플레이트-결합된 항-GITR 항체 또는 이소타입 대조군 IgG1 항체를 함유하는 96-웰 배양 플레이트에 가하였다. 샘플을 37°C 및 5% CO_2 에서 4일 동안 항온처리하였다. 활성화 후, 세포내 단백질 수송을 억제하기 위해, 세포를 제조자의 지침에 따라 Brefeldin A(BD Biosciences)로 처리하고 샘플을 37°C 및 5% CO_2 에서 6시간 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포를 FITC 생존를 아민 염료(Life technologies)로 염색하여 죽은 세포를 염색하였다. 냉 FACS 완충액(1 x PBS + 2% FBS, pH7.2)으로 세척한 후, 냉 FACS 완충액에 희석된 CD3(APC Cy7, SP34.2), CD4(PercP Cy5.5, L200) 및 CD8a(PE Cy7, SK1)에 대한 항체를 함유하는 항체 각테일을 각 샘플에 가하고 4°C 에서 10분 동안 항온처리하였다. 제조자의 지침에 따라 세포내 염색을 위해 세포를 고정하고 Cytofix-Cytoperm (BD Biosciences)로 투과화시켰다. PBMC를 IFN γ (Alexa647, B27) 및 TNF α (PE, Mab11, 인간 PBMC에 대해서만)에 대한 항체로 염색하고 실온에서 10분 동안 항온처리하였다. 샘플을 1 x Perm-세척 완충액(BD Biosciences)을 사용하여 세척하고 FACScanto 유동 세포계측법(BD Biosciences)을 사용하여 획득하였다. 유동 세포계측 플롯을 Flojo 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[1079] 도 20b 및 20c에 나타낸 바와 같이, 항-GITR 항체 Hum231#2w로의 공동자극은 CD8+ AGM T 세포에 의해 IFN γ 생산을 유도하였다. 유동 세포계측 플롯 및 그래프는 두 개의 AGM 으로부터의 PBMC를 사용한 실험을 대표한다.

[1080] 6.3.11항-CD3 자극된 CD4+ T 세포에 대한 재조합 인간 GITR 리간드 및 인간화된 231-32-15 클론의 동시 결합의 효과

[1081] GITR 리간드(GITRL)에 대한 GITR 결합을 방지하지 않는 효능제 항-GITR 항체는, T 효과기 세포의 증식 및/또는 효과기 기능을 증진시키고/시키거나 T 조절 세포의 억제 기능을 하향-조절함을 특징으로 하여 증진된 면역 반응을 초래할 수 있다.

[1082] 항-GITR 항체를, 단독으로 또는 재조합 인간 GITRL과 조합하여, CD4⁺ T 세포에 대한 이들의 효능제 활성에 대해

시험한다. 풍부한 $CD4^+$ T 세포를 $1-2\mu M$ CFSE로 표지하고, 세척한 다음, $10\mu g/ml$ 키메라성 부모 231-32-15 항체, $10\mu g/ml$ Hum231#1, $10\mu g/ml$ Hum231#2, $10\mu g/ml$ GITRL, $10\mu g/ml$ 키메라성 부모 231-32-15 항체와 $10\mu g/ml$ GITRL의 조합물, $10\mu g/ml$ Hum231#1과 $10\mu g/ml$ GITRL의 조합물, 또는 $10\mu g/ml$ Hum231#2와 $10\mu g/ml$ GITRL의 조합물과 함께, $37^\circ C$ 에서 3 내지 6일 동안 플레이트 결합된 항-CD3 ($125ng/ml$), 가용성 항-CD28 ($125ng/ml$) 및 $10 U$ IL-2로 자극한다. 그후, 배양물 상청액 및 세포를 플레이트로부터 수집하였다. 세포 증식 및 사이토킨 방출을 각각 섹션 6.3.1 및 6.3.2에 기재된 바와 같이 실험하였다. $CD4^+$ T 효과기 세포 또는 $CD4^+$ T 조절 세포에 대한 항-GITR 항체 및 GITRL의 동시 결합의 효과는 섹션 6.3.7에 기재된 바와 같이 추가로 시험할 수 있다. 이러한 연구는 면역 반응을 증진시키는데 있어서 GITRL 및 항-GITR 항체 (키메라성 부모 231-32-15, Hum231#1 및 Hum231#2) 간의 상승 또는 부가 효과를 보여줄 수 있다.

[1083] 본원에 기재된 항-GITR 항체와 조합하여 공동-효능제 활성을 시험하기 위해 가용성 재조합 인간 GITRL을 사용하는 것의 대안으로서, GITRL을 발현하도록 유도하는 항원-제시 세포를 사용하는 것이 또한 가능하다. 이러한 유도된 APC를 평가된 T 세포의 기능 및 항-GITR 항체의 존재 또는 부재하에 상기한 바와 같이 $CD4^+$ T 효과기 세포 또는 $CD4^+$ T 조절 세포와 함께 배양할 수 있다. GITRL 발현을 유도하기 위해, 대식세포 또는 수지상 세포와 같은 항원 제시 세포를, 예를 들면, 문헌[참조; Tone M 등, (2003) PNAS 100: 15059-15064]에 기재된 바와 같이 1, 2, 4, 6 또는 12시간 동안 TLR4 리간드(e.g., LPS)와 항온처리하거나; 또는, 예를 들면, 문헌[참조; Tian J 등, (2012) PLoS One, 7(10): e46936]에 기재된 바와 같이 6, 12, 24, 48 또는 72시간 동안 사카로마이세스 세레비시에(*Saccharomyces cerevisiae*)의 세포벽으로부터 정제된 전체 β -글리칸 입자(WGP)와 항온처리한다.

[1084] 6.3.12T 세포에서의 OX40 및 PD-1 표면 발현에 대한 효능제 항-GITR 항체의 효과

[1085] 당해 실시예에서, 효능제 항-GITR 항체를 T 세포에서의 OX40 및 PD-1의 표면 발현에 대한 이들의 영향에 대해 평가하였다. 건강한 기증자 버피 코트(Research Blood Components, LLC)로부터 피콜 구배를 통해 분리된 PBMC를 액체 질소에서 저장하였다가 실험일에 해동시켰다. 세포를 세포 배양 배지(RPMI + 10% FBS + $20 U/ml$ 의 IL-2)에 재현탁시키고, 다양한 준최적 농도(0, 0.7, 0.8 및 $0.9\mu g/ml$)의 플레이트-결합된 항-CD3 항체(클론 SP34) 및 $5\mu g/ml$ 의 플레이트-결합된 항-GITR 항체 Hum231#2 또는 이소타입 대조군 IgG1 항체를 함유하는 96-웰 배양 플레이트에 가하였다. 샘플을 $37^\circ C$ 및 5% CO_2 에서 4일 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포를 FITC 생존물 아민 염료(Life technologies)로 염색하여 죽은 세포를 염색하였다. 냉 FACS 완충액($1 \times$ PBS + 2% FBS, pH7.2)로 세척한 후, 항-OX40 항체를 가하고 $4^\circ C$ 에서 10분 동안 항온처리하였다. 세포를 세척하고 항-인간 Fc F(ab')₂ Alexa647를 가하고 $4^\circ C$ 에서 10분 동안 항온처리하였다. 원심분리 및 세척 단계 후, 냉 FACS 완충액에 희석시킨 CD3 (APC Cy7, SP34.2), CD4 (PercP Cy5.5, L200), CD8a (PE Cy7, SK1) 및 PD-1 (PE, EH12.2H7)에 대한 항체를 함유하는 항체 카테일을 각 샘플에 가하고, $4^\circ C$ 에서 10분 동안 항온처리하였다. FACScanto 유동 세포계측법(BD Biosciences)을 사용하여 획득하기 전에 샘플을 세척하고 $200\mu l$ 의 1.6% 파라포름알데하이드에 재현탁시켰다. FACS 플롯을 Flojo 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 유동 세포계측 플롯 및 그래프는 한 명의 기증자로부터의 PBMC를 사용한 실험을 대표한다.

[1086] 도 21에 나타난 바와 같이, 항-GITR 항체 Hum231#2로의 공동-자극은 인간 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포에서 OX40 및 PD-1 표면 발현을 증가시킨다.

[1087] 6.4실시예 4: 인간화 변이체의 생식계열화(germlining)

[1088] 당해 실시예는 생식계열, 인간화된 변이체의 생성을 기술한다.

[1089] 6.4.1 라이브러리 설계

[1090] 라이브러리 방법이, 부위 지향성 돌연변이를 동의 코돈을 통해 중쇄 및 경쇄 가변 영역에 도입함으로써 증가된 인간 생식계열 함량을 갖는 인간화된 변이체를 생성하는데 사용되었다. VH 쇄의 가변 영역을 17개 아미노산 위치를 2 내지 4개 아미노산으로 대체함으로써 돌연변이시켜, $1.3E+06$ 의 최종 다양성(final diversity)을 야기하였다. 경쇄의 가변 영역을 9개 아미노산 위치(위치당 2-3개 아미노산)에서 돌연변이시켜, $7.7E+02$ 의 최종 다양성을 야기하였다. 라이브러리에 포함된 상이한 프레임워크 및 CDR 위치가 도 22에 나타내어져 있다. 라이브러리는 IGHV1-2*02 VH 인간 생식계열(도 22a) 및 IGKV4-1*01 VL 인간 생식계열(도 22b)을 사용하여 설계하였다.

[1091] 6.4.2. 라이브러리 생성

- [1092] 돌연변이된 인간화 가변 영역을 레트로바이러스 발현 벡터(pCMA)로 클로닝하였다. 이러한 작제물을 후속적으로 사용하여 preB 세포를 형질도입하고 Retrocyte Display[®] 기술을 사용하여 표면 상에 항체를 발현시켰다. 레트로바이러스 발현 벡터는 MSCV 기반 5' 및 3' LTR', 막 앵커 분획(IGHG1)을 포함하는 면역글로불린 불변 영역(IGHG1 또는 IGKC) 및 CD4 표면 마커 유전자를 함유하였다. 표면 마커 및 면역글로불린은 IRES(내부 리보솜 진입 부위)에 의해 결합된다. 용어 "가변 영역"은 당해 실시예에서 중쇄의 경우 VDJ 재배열 유전자 및 경쇄의 경우 VJ 재배열 유전자를 의미한다.
- [1093] **6.4.2.1인간화된 중쇄 라이브러리의 생성**
- [1094] 합성된 인간화 가변 중쇄 영역(Eurofins MWG GmbH)을 막 앵커 분획을 포함하는 면역글로불린 불변 영역(IGHG1)을 함유하는 레트로-바이러스 발현 벡터로 클로닝하였다. 소화 및 결합은 37°C에서 1시간 동안 typeIIS 제한 효소 *LguI* 및 T4-DNA 리가제를 사용하여 하나의 단계로 하나의 튜브에서 수행하였다. 합성된 인간화 중쇄 라이브러리 물질(128.7ng)을 벡터 대 인서트 비를 1:3으로 하여 프레임 내에서 pCMA 레트로바이러스 발현 벡터(1μg)에 결합시켰다. 그후, 결합 반응물을 침전시키고 94ng/μl의 최종 DNA 농도로 되도록 농축(8.3배)시켰다.
- [1095] 전체(3x4μl) 농축된 결합 반응물을 80μl의 DH10B 세포(이.콜라이 ElectroMax DH10B 전기적합성 세포, Invitrogen, Cat No 12033-015)(1900V/ 5ms)로 전기천공시켰다. 1000μl SOC 배지(Invitrogen, Cat No 15544-034)를 가하고 형질전환된 DH10B 세포를 37°C에서 1시간 동안 회수하였다. 1:1000 희석을 수행하여 라이브러리 복잡성을 측정하였다. 전체 형질전환 반응물을 LB-한천 + 100μg/ml 암피실린 플레이트에 평판배양하고 37°C에서 밤새 향온처리하였다. 인간화된 VH 쇠 라이브러리의 복잡성은 7.3E+07인 것으로 측정되었으며, 따라서, 전체 라이브러리 다양성이 회수되었다.
- [1096] 모든 전기천공된 박테리아를 플레이트로부터 긁어내고 -80°C에서 장기 저장을 위한 2개의 글리세롤 스톱을 제조하였다. 대규모 DNA 플라스미드 제조(Macherey & Nagel, NucleoBond Xtra Maxi Plus 키트)를 수행하였다. 클로닝된 인서트 인간화된 VH 쇠 라이브러리 물질의 존재여부 및 정확한 크기를 확인하기 위한 소화를 *HindIII/Eco47III*(H/E)로 수행하였다. 정확한 벡터 골격을 확인하기 위해 *KpnI/BsrGI*(K/B) 소화를 사용하였다. 대조군으로서 인간화된 VH 쇠 라이브러리 플라스미드 DNA를 또한 *LguI*로 소화시켜 인간화된 VH 쇠의 삽입 없는 벡터의 양을 확인하고, 벡터 무결성을 비절단 플라스미드 DNA의 분리에 의해 시험하였다.
- [1097] 96개 단일 클론을 골라서 서열분석을 위해 보내어 프라이머 89-AL(서열: 5' gcctccgctcctcttctccatcc 3'; 서열번호 707)를 사용한 최종 라이브러리 다양성을 측정하였다. 중복 서열(redundant sequence)은 품질 관리에서 확인되지 않았다. 이론적 다양성은 1.3E+06 다양한 변이체이며, 따라서 각각의 독특한 서열의 커버리지는 약 50 배이다. 라이브러리-클론의 35%는 목적하는 돌연변이 패턴(=2.5E+07)을 가졌으며, 모든 목적하는 변이체들이 라이브러리에 존재하였다.
- [1098] **6.4.2.2인간화된 경쇄 라이브러리의 생성**
- [1099] 합성된 인간화 가변 경쇄 영역(Eurofins MWG GmbH)을 면역글로불린 불변 영역(IGKC)을 함유하는 레트로바이러스 발현 벡터로 클로닝하였다. 소화 및 결합은 섹션 6.4.2.1에 기재된 바와 같이 수행하였다. 합성된 인간화 경쇄 라이브러리 물질(227.9ng)을 벡터 대 인서트 비를 1:10으로 하여 프레임 내에서 pCMA 레트로-바이러스 발현 벡터(0.5μg)에 결합시켰다. 그후, 결합 반응물을 침전시키고 52ng/μl의 최종 DNA 농도로 되도록 3.6배 농축시켰다.
- [1100] 형질전환은 상기 섹션 6.4.2.1에 기재된 바와 같이 수행하였다. 2 x 4μl 농축된 결합 반응물을 80μl의 DH10B 세포(이.콜라이 ElectroMax DH10B 전기적합성 세포, Invitrogen, Cat No 12033-015)(1900V/ 5ms)로 전기천공시켰다. 인간화된 VL 쇠 라이브러리의 복잡성은 4.6E+07인 것으로 측정되었으며, 따라서, 전체 라이브러리 다양성이 회수되었다. 라이브러리 플라스미드 DNA 제조 및 플라스미드 DNA의 확인은 섹션 6.4.2.1에 기재된 바와 같이 수행하였다. 단지 하나의 중복 서열이 품질 관리에서 확인되었다. 이론적 다양성은 7.7E+02 다양한 변이체이며, 따라서 각각의 독특한 서열의 커버리지는 약 60000배이다. 라이브러리-클론의 65%는 목적하는 돌연변이 패턴을 가졌으며, 모든 목적하는 변이체들이 라이브러리에 존재하였다.
- [1101] **6.4.3예비-선택된 preB 세포 클론으로부터의 생식계열 중쇄 및 경쇄의 회수**
- [1102] 상기(섹션 6.4.2.1 및 6.4.2.2)에 기재된 바와 같이 생성된 인간화된 라이브러리 물질을 친화도 성숙 Retrocyte Display[®] 스크린에서 사용하여 높은 생식계열 유전자 함량과 개선된 생물학적 및 생화학적 특성을 갖는 항체를 동정하였다. 80개 및 96개 예비-선택된 preB 세포 클론을 함유하는 두 개의 96 웰 플레이트로부터, 중쇄 및 경

쇄를 회수하였다. 세포를 용해시키고(Phusion Human Specimen Direct PCR 키트, Thermo Scientific / Finnzymes Cat. No. F-150) 가변 영역을 PCR에 의해 직접 증폭시켰다(표 15 참조). PCR은 특정 5' 정방향 및 3' 역방향 프라이머로 수행하였다(표 16 참조). PCR에 대한 주형으로서 2 μ l preB 세포 용해물이 사용되었다. 증폭된 가변 영역을 정제하고(NucleoFast 96 PCR (Macherey - Nagel)) 면역글로불린 불변 영역(IGHG1, IGKC)을 함유하는 CHO 발현 벡터(pPEP)로 클로닝하였다.

표 15: PCR 프로그램

1. 초기 변성	98°C	5min	34 사이클
2. 변성	98°C	1s	
3. 어닐링/신장	72°C	15s	
11. 최종 신장	72°C	1min	
12. 냉각	10°C	Hold	
사이클의 전체 번호			35

표 16: 중쇄 및 카파 경쇄 가변 영역을 증폭시키기 위한 프라이머

PCR 정방향 프라이머 (5')		
명칭	서열	서열식별번호
5' hum231-32-15 Vh LguI (1192-Je)	5' tctgctcttaccatggattggacttggcgcattctgttc 3'	708
5' hum231-32-15 Vk LguI (1193-Je)	5' cttgctcttctatggtgttacagactcaggtgttc 3'	709
PCR 역방향 프라이머 (3')		
3' H LguI Cg (1060-Je)	5' tacgctcttcaagctgctggaggcgcacgg 3'	710
3' K LguI Ck (1065-Je)	5' cttgctcttctcagcgtcagggtgtct 3'	711

예비-선택된 생식계열 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 클로닝하기 위해, 소화 및 겔찰을 37°C에서 1 h 동안 typeIIS 제한 효소 *LguI* 및 T4-DNA 리가제를 사용하여 한 단계로 하나의 튜브에서 수행하고, 80°C에서 10min 동안 최종 단계를 수행하며, 예비-선택된 생식계열 중쇄 또는 경쇄 가변 영역(~60ng)을 프레임 내에서 pPEP 발현 벡터(50 μ g)에 겔찰시켰다. 1:12의 벡터 대 인서트 비가 사용되었다.

2 μ l 예비-선택된 생식계열 중쇄 겔찰 반응물 및 6 μ l 예비-선택된 생식계열 카파 경쇄 겔찰 반응물을 열 쇼크 형 질전환에 의해 화학적 적합성 DH10B 세포(30 μ l)에서 공동-형질전환시켰다. 1000 μ l SOC 배지(Invitrogen, Cat No 15544-034)를 가하고, 형질전환된 DH10B 세포를 37°C에서 1시간 동안 회수하였다. 마지막으로 1000 μ l LB-배지 + 암피실린(최종 농도: 100 μ g/ml)을 가하고 형질전환된 이.콜라이 세포를 37°C에서 밤새 항온처리하였다. DNA 플라스미드 제조를 소규모로(Macherey & Nagel, NucleoSpin 96 Plasmid) 수행하고, 클론화된 가변 영역의 존재여부 및 정확한 크기를 확인하기 위한 소화를 *HindIII/NotI* (VH 쇄) 및 *NcoI* (VK 쇄)로 수행하였다. 벡터 무결성은 비절단 플라스미드 DNA의 분리에 의해 시험하였다. DNA 플라스미드 제제를 후속적으로 사용하여 CHO 세포를 형질감염시키고, 발현된 항체를 서스펜션 어레이 기술을 사용하여 및 Octet에 의한 역학 분석으로 시험하였다. 항체 서열을 PCR에 의해 확인하였다.

6.4.4 생식계열 변이체의 선택

수 백개의 생식계열 항체를 Octet 측정(Octet RED 96 system; ForteBioTM Inc., Menlo Park, CA)에 의해 측정되는 바와 같이 결합 역학에 기반하여 선택하였다. 실험 과정은 기기의 지침 메뉴얼에 따라 설정하였다. 바이오틴-GITR을 스트렙타비딘 바이오센서(Streptavidin biosensor)(SA)에 결합시키고 PBS(pH 7.4)를 블랭크 대조군으로서 사용하였다. 간략하게, 상호작용 분석을 30°C에서 실행 완충액(PBS, 0.05% Tween, pH7.4) 중에서 수행하였다. 센서 팁을 사용 직전에 실행 완충액 중에서 10분 동안 예비-습윤시키고, Octet에서 사용되는 마이크로 플레이트를 웰당 200 μ l의 샘플 또는 완충액으로 채워서 800 rpm에서 교반하였다. 실험을 위해, 상업적으로 이용 가능한 예비코팅된 SA 팁을 사용하였다. 바이오티닐화 GITR을 PBS pH7.4 중에서 10분 동안 ForteBio SA 섬유에 부하하고 4분 동안 세척하였다. 결합 상을 위해, 리간드-코팅된 SA 팁을 측정 전에 실행 완충액 중에서 1:10 희석시킨 세포 상청액에 5분 동안 침지시켰다. 항체-항원 복합체의 해리는 Octet 완충액만을 함유하는 웰에서 5분 동안 측정하였다. 각각의 실험 후, 팁을 글리신(10mM, pH 2.0)으로 재생시켰다. 친화도, K_{on} 및 K_{off} 는 국소 전체 피팅을 갖는 1:1 결합 모델을 사용하는 Octet 평가 소프트웨어 v6.3으로 구하였다. 표 17은 Octet에 의해 측정

된 같은 56개 선택 생식계열 변이체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 조성 및 이들의 친화도, K_{on} 및 K_{off} 값을 열거한다.

표 17: 생식계열 변이체의 역학 분석

항체 ID	중쇄 가변 영역 (서열식별번호)	경쇄 가변 영역 (서열식별번호)	친화도 (M)	k_{on} (1/Ms)	K_{off} (1/s)
1	H1916A01 (215)	K1916A01 (400)	7.44E-10	4.68E+05	3.48E-04
2	H1916A03 (217)	K1916A03 (401)	4.23E-09	5.53E+05	2.34E-03
4	H1916A05 (219)	K1916A05 (403)	1.43E-09	3.51E+05	5.01E-04
5	H1916A06 (220)	K1916A06 (404)	1.63E-09	5.91E+05	9.66E-04
6	H1916A07 (221)	K1916A07 (405)	2.70E-09	2.14E+05	5.79E-04
9	H1916A10 (224)	K1916A10 (408)	2.68E-09	2.93E+05	7.84E-04
10	H1916A11 (225)	K1916A11 (409)	9.11E-10	6.15E+05	5.60E-04
11	H1916A12 (226)	K1916A12 (410)	2.10E-09	4.03E+05	8.47E-04
15	H1916B05 (230)	K1916B05 (415)	2.22E-09	2.78E+05	6.16E-04
16	H1916B06 (231)	K1916B06 (416)	1.47E-09	3.56E+05	5.23E-04
18	H1916B09 (233)	K1916B09 (419)	3.77E-09	2.19E+05	8.24E-04
20	H1916B12 (236)	K1916B12 (421)	1.35E-09	2.83E+05	3.80E-04
21	H1916C03 (237)	K1916C03 (423)	8.44E-09	3.09E+05	2.61E-03
25	H1916C07 (241)	K1916C07 (427)	1.69E-09	3.74E+05	6.32E-04
29	H1916C11 (245)	K1916C11 (431)	1.06E-09	2.95E+05	3.13E-04
31	H1916D01 (247)	K1916D01 (433)	4.18E-10	5.05E+05	2.11E-04
33	H1916D03 (249)	K1916D03 (435)	9.01E-11	1.12E+07	1.01E-03
34	H1916D04 (250)	K1916D04 (436)	4.58E-10	5.57E+05	2.55E-04
35	H1916D05 (251)	K1916D05 (437)	1.87E-10	1.29E+06	2.40E-04
36	H1916D06 (252)	K1916D06 (438)	4.40E-10	6.38E+05	2.80E-04
37	H1916D07 (253)	K1916D07 (439)	3.17E-11	7.64E+06	2.42E-04
38	H1916D08 (254)	K1916D08 (440)	8.75E-11	8.57E+06	7.50E-04
39	H1916D09 (255)	K1916D09 (441)	2.55E-10	3.91E+06	9.97E-04
42	H1916E01 (259)	K1916E01 (444)	3.77E-10	4.17E+05	1.57E-04
43	H1916E03 (261)	K1916E03 (445)	1.28E-09	3.73E+05	4.77E-04
45	H1916E05 (263)	K1916E05 (447)	5.62E-10	4.55E+05	2.55E-04
46	H1916E06 (264)	K1916E06 (448)	6.19E-10	4.00E+05	2.48E-04
47	H1916E08 (265)	K1916E08 (450)	2.06E-09	3.91E+05	8.04E-04
49	H1916E11 (268)	K1916E11 (452)	2.09E-09	3.38E+05	7.07E-04
50	H1916F03 (270)	K1916F03 (454)	1.01E-09	2.52E+05	2.54E-04
52	H1916F05 (272)	K1916F05 (456)	1.07E-09	3.97E+05	4.26E-04
54	H1916F09 (276)	K1916F09 (458)	1.26E-09	5.48E+05	6.88E-04
55	H1916F10 (277)	K1916F10 (459)	1.27E-09	4.35E+05	5.50E-04
58	H1916G04 (283)	K1916G04 (462)	1.58E-09	2.63E+05	4.15E-04
59	H1916G05 (284)	K1916G05 (463)	1.04E-09	2.99E+05	3.12E-04
61	H1917A02 (287)	K1917A02 (467)	1.83E-09	7.72E+05	1.41E-03
68	H1917B01 (298)	K1917B01 (474)	1.55E-09	2.89E+05	4.47E-04
70	H1917B04 (301)	K1917B04 (476)	2.01E-09	4.37E+05	8.79E-04
71	H1917B07 (304)	K1917B07 (477)	2.41E-10	1.05E+06	2.52E-04
75	H1917C09 (313)	K1917C09 (484)	2.92E-09	3.17E+05	9.25E-04
76	H1917C10 (314)	K1917C10 (485)	2.72E-09	3.86E+05	1.05E-03
78	H1917D01 (316)	K1917D01 (488)	1.00E-09	3.25E+05	3.27E-04
79	H1917D04 (319)	K1917D04 (489)	2.87E-09	4.50E+05	1.29E-03

80	H1917D07 (320)	K1917D07 (490)	6.96E-10	6.52E+05	4.54E-04
85	H1917E02 (327)	K1917E02 (495)	1.28E-09	2.89E+05	3.70E-04
86	H1917E03 (328)	K1917E03 (496)	7.50E-10	5.77E+05	4.32E-04
91	H1917F03 (340)	K1917F03 (501)	3.07E-09	5.20E+05	1.59E-03
92	H1917F05 (342)	K1917F05 (502)	1.01E-09	3.57E+05	3.61E-04
94	H1917G01 (350)	K1917G01 (504)	1.18E-09	3.72E+05	4.40E-04
95	H1917G05 (354)	K1917G05 (505)	2.21E-09	3.05E+05	6.72E-04
96	H1917G06 (355)	K1917G06 (506)	1.09E-09	3.44E+05	3.73E-04
97	H1917G07 (356)	K1917G07 (507)	1.43E-09	5.34E+05	7.61E-04
101	H1917H01 (362)	K1917H01 (511)	3.54E-10	9.36E+05	3.32E-04
102	H1917H02 (363)	K1917H02 (512)	1.97E-09	3.21E+05	6.32E-04
105	H1917H07 (366)	K1917H07 (516)	1.38E-09	3.51E+05	4.86E-04
107	H1917H09 (368)	K1917H09 (518)	2.21E-09	2.98E+05	6.57E-04

[1113]

[1114]

이들 항체 중에서, 추가의 Octet 값 및 이들의 생식계열 상동성에 기반한 후속적인 분석을 위해 다수를 선택하였다. 이들로부터, T 세포 검정(데이터로 나타내지 않음)에서 모든 효능제인 항체의 샘플을 아래에 기술된 바와 같이 보다 상세하게 특성화하였다. 도 23은 이러한 선택된 생식계열 변이체들의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 조성을 상세한다. 도 24a, 24b 및 24c는 다른 선택된 실제의 또는 예언의 생식계열 변이체의 중쇄 및 경쇄 영역의 조성을 상세한다.

[1115]

6.4.5 생식계열 변이체의 역학 분석

[1116]

항-GITR 생식계열 변이체 항체의 정량 및 결합 분석을 섹션 6.6.5.1에 기재된 바와 같은 방법에 따라 서스펜션 어레이 기술을 사용하여 측정하였다. 키메라성 부모 231-32-15 항체와 비교하여 생식계열 변이체의 평균 상대적 친화도가 도 23에 나타내어져 있다.

[1117]

또한, 서스펜션 어레이 기술을 사용한 리간드 차단 활성의 평가를 또한 실시예 6.6.5.2에 기재된 방법에 따라 수행하였다. 도 25a 및 25b에서 알 수 있는 바와 같이, 생식계열 변이체 항체의 선택의 존재하에서의 GITR에 대한 GITRL-PE 결합은 시험된 상체에 대해 매우 유사한 패턴을 따랐다.

[1118]

이러한 생식계열 변이체 항체를 실시예 5에서 아래 기재된 바와 같은 기능적 검정에서 추가로 특성화하였다.

[1119]

6.5. 실시예 5: 생식계열 변이체의 기능적 활성

[1120]

6.5.1항-CD3 자극된 CD4⁺ T 세포 증식 및 사이토킨 생산에 대한 생식계열 변이체의 효과

[1121]

실시예 4에 기재된 바와 같이 생성된 새로운 생식계열 변이체의 활성을 평가하기 위해, 이러한 변이체를 네 개의 버피 코트 제제, BC4, BC9, BC13 및 BC18로부터의 풍부한 CD4⁺ T 세포 상에서 인간화된 항체 Hum231#1과 Hum231#2 및 키메라성 부모 231-32-15 항체와 비교하였다.

[1122]

준최적 CD3 자극 검정을 상기 섹션 6.3.1에 기재된 바와 같이 수행하였으며, 세포내 사이토킨 염색(BC13 및 BC18), 사이토킨 방출(BC4 및 BC9) 및 CFSE 회색(BC4 및 BC9)은 자극 검정을 수행한지 5일후에 측정하였다. 플레이트 결합된 항-CD3 및 가용성 항-CD28 항체를 플레이트 결합된 항-GITR 항체, 무 항체(CD3 단독), 및 이소타입 대조군(항체 MSC8)과 함께 사용하였다. 항-GITR 항체는 10 μ g/ml의 농도로 사용하였다. 버피 코트 4 및 9의 경우, 항-CD3 항체는 125ng/ml의 농도로 사용하고, 항-CD28 항체는 125ng/ml의 농도로 사용하며 10U IL-2를 사용하였다. 버피 코트 13의 경우, 항-CD3 항체는 500 ng/ml의 농도로 사용하고 항-CD28 항체는 100ng/ml의 농도로 사용하였다. 버피 코트 18의 경우, 항-CD3 항체는 31.25ng/ml의 농도로 사용하고 항-CD28 항체는 100ng/ml의 농도로 사용하였다.

[1123]

버피 코트 제제 BC4 및 BC9의 경우, 상청액 및 세포를 배양물에서 5일 후 플레이트로부터 수집하였다. 세포 증식을 측정하였으며 이것은 CFSE low 퍼센트(도 26a 및 26b)로서 나타내어져 있고, 상청액을 사이토킨 분석(IFN γ 및 IL-10)을 위해 사용하였다. 도 27a 및 27b는 BC4에 대한 사이토킨 방출을 보여주고 도 28a 및 28b는 BC9에 대한 사이토킨 방출을 보여준다.

[1124]

버피 코트 제제 BC13 및 BC18의 경우, 배양물 중에서 5일 후, 모넨신(eBioscience)을 모든 샘플에 6시간 동안 가하여 IFN γ 의 세포내 체류를 가능케 하였다. 그후 샘플을 BD FACSAria I(BD Biosciences) 상에서 유동 세포계측법에 의한 검출 후 BD Cytotfix/Cytoperm 키트(BD Biosciences)를 사용하여 IFN γ -PE(eBioscience)에 대해 세포내 염색하고 FlowJo 소프트웨어(Tree Star)를 사용하여 분석하였다. BC13 및 BC18로부터의 IFN γ 양성 CD4⁺ T 세포의 퍼센트에 대한 생식계열 변이체의 효과의 결과가 각각 도 29a 및 29b에 나타내어져 있다. 생식계열 변이

체, 키메라성 부모 231-32-15 항체 또는 인간화된 변이체 Hum231#1 및 Hum231#2와의 접촉 후, 이들 항-GITR 항체에 의해 유도된 IFN γ 양성 CD4 T-세포의 퍼센트는 필적하였다. 그러나, 예상한 바와 같이, 기증자들 간에는 다소의 차이가 있다.

[1125] **6.5.2.GITR NF- κ B-루시퍼라제 리포터 세포주에 대한 생식계열 변이체의 효과**

[1126] 당해 실시예에서, 실시예 4에 기재된 바와 같이 생성된 생식계열 변이체를 섹션 6.3.8에 기재된 GITR NF- κ B-루시퍼라제 리포터 세포주(Promega)를 사용하여 시험하였다.

[1127] 리포터 세포주(Promega)를 제조자의 지침에 따라 배양물 중에 유지시켰다. 실험일에, 세포를 검정 배지(RPMI + 1% FBS)에 재현탁시켰다. 세포(웰당 100,000개 세포)를 플레이트-결합된 항-CD3 항체(클론 SP34, 0.3 μ g/ml) 및 다양한 농도(12.5, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625 및 0 μ g/ml)의 플레이트-결합된 항-GITR 항체를 함유하는 96-웰 플레이트에 가하였다. 리포터 세포를 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO $_2$ 에서 18시간 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 루시퍼라제 발현을 Bio-Glo (Promega) 및 EnVision 멀티라벨 판독기 2100을 사용하여 검출하였다.

[1128] 당해 검정에서 시험된 항-GITR 항체는 Hum231#2w 및 20개의 생식계열 변이체이었다: pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, pab2159, pab2160 및 pab2161. 도 30a-c에 나타내어진 바와 같이, 모든 생식계열 변이체는 GITR NF- κ B-루시퍼라제 리포터 검정에서 효능제 활성을 나타내었다.

[1129] 생식계열 변이체를 또한 항-CD3 항체의 부재하에서의 효능제 활성에 대해 시험하였다. 실험일에, GITR NF- κ B-루시퍼라제 리포터 세포(Promega)를 검정 배지(RPMI + 1% FBS)에 재현탁시켰다. 세포(웰당 100,000개 세포)를 다양한 농도(12.5, 10, 5, 2.5, 1.25, 및 0.625 μ g/ml)의 플레이트-결합된 항-GITR 항체를 함유하는 96-웰 플레이트에 가하였다. 리포터 세포를 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO $_2$ 에서 6시간 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 루시퍼라제 발현을 Bio-Glo (Promega) 및 EnVision 멀티라벨 판독기 2100을 사용하여 검출하였다.

[1130] 당해 검정에서 시험된 항-GITR 항체는 m6C8, Hum231#2w 및 20개의 생식계열 변이체이었다: pab1964, pab1965, pab1966, pab1967, pab1968, pab1969, pab1970, pab1971, pab1972, pab1973, pab1975, pab1976, pab1977, pab1979, pab1980, pab1981, pab1983, pab2159, pab2160 및 pab2161. 모든 생식계열 변이체는 항-CD3 항체의 부재하에서 리포터 세포주의 용량 의존적 활성화를 유도하였다(도 30d-f).

[1131] **6.6실시예 6: 항-GITR 항체의 에피토프 특성화**

[1132] 키메라성 부모 231-32-15 항체 및 인간화된 항-GITR 항체가 인지하는 인간 GITR 상의 에피토프를 특성화하기 위해, 추가의 연구들을 아래에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[1133] **6.6.1에피토프 경쟁 - 세포 결합 검정**

[1134] 인간화 변이체 항체가 부모 키메라성 231-32-15 항체의 에피토프 특이성을 보유하는지 확인하기 위해 세포 결합 검정을 수행하였다. 키메라성 부모 231-32-15 항체를 발현하는 1624-5 pre-B 세포를 수확하고 1x10⁶ 개 세포를 200 μ l FACS 완충액 + : i) 2 μ g 키메라성 부모 231-32-15 항체와 15 min 동안 예비항온처리된 바이오티닐화 GITR(GITR-bio) (1:1000); ii) 2 μ g Hum231#1과 15 min 동안 예비항온처리된 GITR-bio (1:1000); iii) 2 μ g Hum231#2와 15 min 동안 예비항온처리된 GITR-bio (1:1000); 또는 iv) GITR-bio (1:1000)에서 재현탁시켰다. 세포를 4 $^{\circ}$ C에서 20 min 동안 항온처리한 다음 4ml FACS 완충액으로 세척하고 4 $^{\circ}$ C에서 300g에서 5 min 동안 원심 분리하였다. 세포 펠렛을 200 μ l FACS 완충액 + 스트렙타비딘-PE(1:1000)에 현탁시킨 다음 이전과 같이 항온처리하고 세척하였다. 그후, 세포를 FACS-AriaII(BD Biosciences)를 사용한 분석을 위해 200 μ l FACS 완충액에 재현탁시켰다.

[1135] 도 31은 인간화 변이체 항체가 키메라성 부모 231-32-15 항체의 에피토프 특이성을 보유하였음을 보여준다. 우측 프로필을 키메라성 부모 231-32-25 항체를 발현하는 1624-5 pre-B 세포에 대한 GITR-bio의 결합을 보여준다. 그러나, GITR-bio가 키메라성 부모 231-32-15, Hum231#1 또는 Hum231#2 항체와 예비-항온처리되는 경우, 1624-5 세포에 대한 GITR-bio의 결합이 손실되었다(좌측 프로필). 중첩되는 FACS 프로필은 인간화된 변이체가 또한 서로에 대해 및 키메라성 부모 231-32-15 항체에 대해 매우 유사한 GITR 결합 특성을 보임을 나타낸다.

[1136] **6.6.2.에피토프 경쟁 - 서스펜션 어레이 기술**

[1137] 항-GITR 항체(25 μ l)를 검정 완충액(Roche 11112589001) 중에서 2 μ g/ml로 희석시키고 암흑에서 진탕 조건하에

0.5ml LoBind 튜브(Eppendorf, 0030108.116) 속에서 밤새 항-인간 IgG (F(ab)₂-특이성, JIR, 105-006-097)와 커플링된 1500 Lumindex[®] 비드(5 μ l, Lumindex Corp, no 5 LC10005-01)와 항온처리하였다. 그후, 이 혼합물을 예비-습윤된 96-웰 필터 플레이트(Millipore, MABVN1250)로 옮겼다. 플레이트를 200 μ l/well PBS로 2회 세척하여 비결합 항체를 제거하였다. 동시에 20 μ g/ml의 동일한 항-GITR 항체, 상이한 항-GITR 항체, 또는 검정 완충액을 20 μ l (1 μ g/ml) R-PE 표지된 GITR 항원(R&D systems, 디-설파이드-결합된 단독이량체; 689-GR; AbDSerotec LYNX 키트로 내부 표지됨, LNK022RPE)과 암흑에서 650 rpm에서 1h 동안 항온처리하였다. 비드 혼합물 및 항원/항체 혼합물을 1:1(각각으로부터 20 μ l) 혼합하고 진탕 조건(20 $^{\circ}$ C, 650rpm) 하에서 추가로 1시간 동안 항온처리하였다. 측정 직전에 40 μ l의 검정 완충액을 각 웰에 가하고 분석을 Lumindex[®] 200 시스템(Millipore) 및 48 μ l 샘플 용적 중의 100개 비드의 판독을 사용하여 측정하였다. 결합을 비경쟁 대조군(100% 결합, 경쟁 화합물로서 오로지 검정 완충액)의 MFI 값을 사용하여 구하였다.

[1138] 키메라성 부모 231-32-15 항체가 포획 항체로서 사용되는 경우, 전체 결합 경쟁(full binding competition)이 인간화된 변이체 둘 다에서 관찰되었다. 항-GITR 항체 m6C8이 포획 항체로서 사용되는 경우, 키메라성 부모 231-32-15 항체 또는 두 가지 인간화된 변이체에서 어떠한 결합 경쟁도 관찰되지 않았다(데이터로 나타내지 않음). 이러한 결과는 본원에 기재된 m6C8 및 항-GITR 항체가 인간 GITR 상에서 상이한 에피토프를 인지함을 나타낸다.

[1139] 6.6.3에피토프 경쟁 - 표면 플라즈몬 공명

[1140] 표면 플라즈몬 공명을 사용한 에피토프 비닝을 위해 "in tandem 방법"이 사용되었다(문헌 참조; Abdiche YN 등, (2009) Analytical Biochemistry, 386: 172-180). 이 목적을 위해 상이한 칩 표면을 상이한 밀도의 GITR 항원(R&D systems, 디설파이드-결합 단독이량체; 689-GR)의 고정화를 사용하여 CM5 센서 칩(GE Healthcare, Series S CM5, BR-1005-30) 상에 생성하였다. 유량 세포 2는 GITR 항원을 저밀도(667 RU)로 함유하며, 중간 밀도는 유량 세포 3(1595 RU)에서 평가되었으며, 유량 세포 4에서, 고밀도가 달성되었다(4371 RU). 유량 세포 1에서 난백 알부민(1289 RU, Pierce ThermoFisher 77120)을 참고를 위해 고정시켰다. 고정화는 아민 커플링(0.4M EDC 및 0.1M NHS로 표면의 활성화, GE Healthcare 아민 커플링 키트, BR-1000-50)에 대한 제조사(GE Healthcare)로부터의 표준 프로토콜에 따라 수행하였다. 미반응 그룹을 1M 에탄올-아민-HCl pH8.5로 불활성시켰다. 그후 항-GITR 항체를 300 nM (45 μ g/ml)의 농도로 5 μ l/min에서 240s 동안 상이한 표면을 통해 실행시켰다. 이러한 조건을 사용하여 GITR 표면의 포화에 도달하였다. 경쟁 항체(300 nM, 5 μ l/min)를 첨가하기 전에 60s의 해리 시간을 포함시켰다. 칩 표면의 재생은 10mM 글리신 pH2.0(GE Healthcare, BR-1003-55)을 사용하여 10 μ l/min에서 60s 동안 수행하였다. 비닝은 비경쟁 대조군(100% 결합, 포화 조건)의 반응 단위(RU)를 사용하여 수행하였다.

[1141] 도 32에 나타내어진 바와 같이, 키메라성 부모 231-32-15 항체가 먼저 GITR에 결합되는 경우 이 항체의 추가의 결합은 발생하지 않는다. 그러나, 키메라성 부모 231-32-15 항체가 먼저 GITR에 결합되고 항체 m6C8이 적용되는 경우, 이 항체는 여전히 GITR에 결합할 수 있다.

[1142] 6.6.4항-GITR 항체의 에피토프 맵핑

[1143] 본원에 기재된 항-GITR 항체가 결합하는 GITR 상의 에피토프를 맵핑하기 위해, 오류 유발 PCR을 사용하여 인간 GITR 항원의 변이체를 생성하였다. 변이체 GITR 단백질을 세포 라이브러리에서 세포의 표면 상에 발현시키고 이러한 세포를 항-GITR 항체의 결합을 위해 스크리닝하였다. 양성 대조군으로서, 다클론성 항-GITR 항체를 사용하여 GITR 단백질의 적절한 폴딩을 확인하였다. 감소된 항체 결합이 일어나거나 항체 결합이 일어나지 않는 인간 GITR 항원의 변이체의 경우, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발을 수행하여, 본원에 기재된 항-GITR 항체에 의한 결합에 필요한 정확한 에피토프 잔기를 결정하였다.

[1144] 6.6.4.1인간 GITR 변이체의 생성

[1145] 오류 유발 PCR 돌연변이유발을 사용하여 세포의 도메인에 랜덤 돌연변이(random mutation)를 갖는 인간 GITR의 변이체를 생성하였다. 오류 유발 PCR을 위해, 제조사의 지침에 따라 GeneMorphII Random Mutagenesis 키트(Stratagene)를 사용하였다. 간략하게, 50 μ l의 용적으로 20회 PCR 사이클을 주형으로서의 내부 작제물(13ng, 작제물 번호 4377 pMA-T-huGITR), 0.05U/ μ l Mutazyme II DNA 폴리머라제, 1x Mutazyme II 반응 완충액, 0.2 μ M의 각각의 프라이머(1152-Je (서열 5' gagctcctcgaggccaccatg 3'; 서열번호 712) 및 1204-Je (서열 5' cgcgccgcgaattctta 3'; 서열번호 713)) 및 0.2mM의 각각의 데옥시뉴클레오타이드-트리포스페이트(dATP, dCTP, dGTP, 및 dTTP)를 사용하여 수행하였다. 샘플을 다음의 프로그램을 사용하여 PCR(Eppendorf, Germany)에 의해

증폭시켰다: 2 min 동안 95℃; 30 sec 동안 95℃의 20회 사이클, 30 sec 동안 56℃, 1 min 동안 72℃; 및 10 min 동안 72℃의 최종 확대 단계. PCR 생성물을 1% 아가로스 겔을 사용하여 겔 정제하고, 720bp의 예상된 크기에 상응하는 DNA 밴드를 컷 아웃시키고 제품 메뉴얼에 따라 Macherey&Nagel로부터의 NucleoSpin Gel 및 PCR cleanup 키트를 사용하여 겔 추출을 수행하였다. 정제된 DNA를 T4 DNA 리가제 및 1:3 (벡터:인서트)의 비를 사용하여 XhoI / EcoRI 부위를 통해 내부 발현 벡터에 결합시켰다. 결합(25℃)은 65℃에서 10 min 동안 열 변성시킨 2시간 후 중단하였다. 결합 반응으로부터의 DNA를 효모 t-RNA를 사용하여 EtOH 침전시켰다. 표준 소화 및 결합 기술이 사용되었다. 결합 반응물을 DH10B 세포(이.콜라이 ElectroMax DH10B 전기적합성 세포, Invitrogen; 1900V/ 5ms)에 전기천공시켰다. 전기천공된 박테리아를 LB-한천 + 100µg/ml 암피실린 플레이트에 평판배양하고 대략 1.9×10^8 개 콜로니를 수득하였다.

[1146] 그후, 모든 전기천공된 박테리아를 플레이트로부터 긁어내고 DNA 라이브러리를 생성하기 위해 제조자의 지침에 따라 대규모 DNA 플라스미드 제조(Macherey&Nagel, NucleoBond Xtra Maxi Plus Kit)에 사용하였다. XhoI/EcoRI 및 BsrGI/EcoRI를 사용한 제한 효소 소화를 수행하여 라이브러리를 품질 관리하였다. 단일 클론을 골라서 프라이머 1155-Je(fwd; 서열 5' ccttgaacctcctcgttcg 3'; 서열번호 714)를 사용하여 최종 라이브러리 다양성을 결정하기 위해 서열분석에 보내었다.

[1147] 6.6.4.2인간 G1TR 변이체로의 세포 라이브러리의 생성

[1148] 형질감염에 이른 형질도입의 표준 기술들을 사용하여 1624-5 세포의 표면 상에 인간 G1TR 돌연변이체를 발현시켰다. 레트로바이러스 입자의 생성을 위해, DNA 라이브러리 및 레트로바이러스 단백질 Gag, Pol 및 Env를 발현하는 벡터를 X-tremeGENE 9 DNA 형질감염 시약(Roche Diagnostics GmbH, Germany)을 사용하여 레트로바이러스 패키징 세포주(HEK 세포)에 형질감염시켰다. 생성된 레트로바이러스 입자는 레트로바이러스 패키징 세포의 세포 배양물 상청액에 축적되었다. 형질감염시킨지 2일 후 세포-비함유 바이러스성 벡터 입자-함유 상청액을 수확하고 1624-5 세포의 스핀-감염(spin-infection)에 적용하였다. 대략 4%의 형질도입 효율(% 인간 G1TR 발현 세포)이 수득되었다. 적어도 추가로 1일 동안의 연속 배양시, 세포를 퓨로마이신(1.5µg/ml)을 사용하여 선택하였다. 비형질도입된 세포가 음성 대조군(NC)으로서 작용하였다. 항생제 선택 후, 대부분의 세포는 세포 표면 상에 인간 G1TR 항원 라이브러리를 안정적으로 발현하였다. 비-생존성 세포는 Ficoll 분리 단계를 통해 제거하였다.

[1149] 다클론성 항-G1TR 항체를 사용하여 정확하게 폴딩된 인간 G1TR 돌연변이체를 발현하는 세포를 선택하고 후속적으로 항-G1TR 키메라성 부모 231-32-15 항체에 결합하지 않는 인간 G1TR 변이체를 발현하는 개별 세포를 선택하는데 FACS를 사용하였다. 간략하게, 항체 결합 세포를 FACS로 분석하고, 특히 항체 결합을 나타내는 세포를 분취용 고속 FACS(FACSriaII, BD Biosciences)에 의해 비-결합 세포 집단으로부터 분리하였다. 항체 반응성 또는 비-반응성 세포 풀을 조직 배양물 중에서 다시 확대시키고, 레트로바이러스적으로 형질도입된 세포의 안정한 발현 표현형으로 인해, 항체-지향성 세포 분류 및 조직 배양물 확대의 사이클을, 분명히 검출 가능한 항-G1TR 항체(키메라성 부모 231-32-15) 비-반응성 세포 집단이 수득되는 시점까지 반복하였다. 이러한 항-G1TR 항체(키메라성 부모 231-32-15) 비-반응성 세포 집단을 최종, 단세포 분류 단계에 적용하였다. 수 일간의 세포 확대 후, 단세포 분류된 세포를 FACSCalibur (BD Biosciences) 상에서 96 웰 플레이트 분석을 사용하여 다시 항-G1TR 키메라성 부모 231-32-15 항체에 대한 비-결합 및 다클론성 항-G1TR 항체에 대한 결합에 대해 시험하였다.

[1150] 6.6.4.3에피토프 분석

[1151] 표현형(다클론성 항-G1TR+, 키메라성 부모 231-32-15-)을 유전자형과 연관시키기 위해, 단세포 분류된 huG1TR 변이체의 서열분석을 수행하였다. 도 33은 이러한 변이체들로부터의 서열의 정렬을 보여준다. 도 33의 아미노산 잔기는 인간 G1TR의 미성숙 아미노산 서열(서열번호 701)에 따라 넘버링된다. 서열분석은 증가된 돌연변이를 갖는 영역 또는 "핫 스팟(hot spot)"(e.g., P62 및 G63)을 확인시켜 주어, 항-G1TR 키메라성 부모 231-32-15 항체에 의해 인지된 인간 G1TR 상의 에피토프의 표시를 제공하였다.

[1152] 항-G1TR 항체에 결합하는데 관여하는 인간 G1TR의 정확한 아미노산을 확인하기 위해, 핫 스팟 아미노산의 알라닌 대체를 수행하였다. 다음의 위치(서열번호 701에 따라 넘버링됨)가 각기 알라닌으로 돌연변이되었다: P28A, T29A, G30A, G31A, P32A, T54A, T55A, R56A, C57A, C58A, R59A, D60A, Y61A, P62A, G63A, E64A, E65A, C66A, C67A, S68A, E69A, W70A, D71A, C72A, M73A, C74A, V75A, 및 Q76A. 형질감염에 이은 형질도입의 표준 기술들을 사용하여 1624-5 세포의 표면 상에 이러한 인간 G1TR 알라닌 돌연변이체를 발현시켰다.

[1153] 마지막으로, 1624-5 세포 상에 발현된 알라닌 돌연변이체를 항-G1TR 인간화 변이체 Hum231#2, 세 개의 생식계열 변이체(pab1967, pab1975 및 pab1979) 및 기준 항체 m6C8의 결합에 대해 유동 세포계측법(FACSCalibur; BD

Biosciences)으로 시험하였다. 간략하게, 개별 인간 G1TR 알라닌 돌연변이체를 발현하는 1624-5 세포를 2 μ g/ml의 단클론성 항-G1TR 항체 Hum231#2, 세 개의 생식계열 변이체(pab1967, pab1975 및 pab1979), 또는 m6C8 항체; 또는 APC와 접합된 다클론성 항-G1TR 항체(AF689, R&D systems), 및 Fc 수용체 블럭(1:200; BD Cat no. 553142)과 항온처리하고 4℃에서 20 min 동안 100 μ l FACS 완충액(PBS + 2% FCS) 중에서 희석시켰다. 세척 후, 세포를 필요에 따라 검출을 위해 이차 항-IgG 항체와 항온처리하고(APC 접합됨; BD Cat no. 109-136-097) 4℃에서 20 min 동안 100 μ l FACS 완충액(PBS + 2% FCS) 중에서 희석시켰다. 그후, 세포를 세척하고 유동 세포계측법(BD Biosciences)을 사용하여 획득하였다. 시험된 단클론성 항체의 평균 형광 강도(MFI) 값을 다클론성 항체의 MFI 값으로 나누어, 개별 G1TR 알라닌 돌연변이체에 대한 MFI 비(단클론성 항체/다클론성 항체)를 생성하였다. 평균 MFI 비("AMFI 비")는 모든 돌연변이체에 대한 개별 MFI 비에 기반하여 계산하였다. 도 34a는 인간 G1TR 알라닌 돌연변이체를 발현하는, Hum231#2, 세 가지 생식계열 변이체(pab1967, pab1975 및 pab1979) 및 기준 항체 m6C8 to1624-5 세포의 결합을 요약한 표이다. AMFI 비의 60%보다 높은 개별 MFI 비가, 정규화 후, 다클론성 항체의 유사한 결합을 나타내는 것으로 간주되며 도 34a에서 "+" 로 나타내어져 있다. AMFI 비의 30% 내지 60%인 개별 MFI 비는 도 34a에서 "+/-"로 나타내어져 있다. AMFI 비의 30%보다 낮은 개별 MFI 비는 도 34a에서 "-"로 나타내어져 있다.

[1154] 도 34a에 나타내어진 바와 같이, 서열번호 701에 따라 넘버링된, D60A 돌연변이체 및 G63A 돌연변이체는 항-G1TR 인간화 변이체 Hum231#2 및 세 가지 생식계열 변이체(pab1967, pab1975 및 pab1979)의 결합은 특이적으로 방해하거나 약화시키지만, 기준 항체 m6C8의 결합은 그렇게 하지 않는다. C58A 돌연변이체는 모든 다섯 개의 항체의 결합을 방해하며 에피토프-특이 돌연변이라기 보다는 구조적 돌연변이일 것 같다. C74A 돌연변이체는 약한 발현을 가졌으며 결합 비교에 사용될 수 없었다.

[1155] 또한, 항-G1TR 항체 231-32-15, Hum231#2, 및 m6C8을 야생형 대 돌연변이 인간 G1TR에 대한 이들의 결합에 대해 비교하였다. 간략하게, 야생형 인간 G1TR 및 두 가지 G1TR 알라닌 돌연변이체(D60A 돌연변이체 및 G63A 돌연변이체, 서열번호 701에 따라 넘버링됨)를 상기한 바와 같이 1624-5 세포의 표면 상에 발현시키고 상기한 바와 같이 유동 세포계측법 분석으로 시험하였으며, 여기서는 세포를 먼저 2 μ g/ml의 단클론성 항체 231-32-15, Hum231#2, 및 m6C8, 또는 APC에 접합된 다클론성 항체를 사용하여 염색한 다음 필요에 따라 검출을 위해 이차 항-IgG 항체를 사용하여 염색하였다(APC 접합됨; 1:1000; BD Cat No. 109-136-097). 모든 평균 형광 강도(MFI) 값은 두 가지 측정의 평균으로서 계산하였다. 특정 세포 유형에 대한 시험된 단클론성 항체의 MFI 값을 동일한 세포 유형에 대한 다클론성 항체의 MFI 값으로 나누어, 총 9개의 MFI 비(단클론성 항체/다클론성 항체)를 생성하였다: MFI 비_{231-32-15, WT}, MFI 비_{Hum231#2, WT}, MFI 비_{m6C8, WT}, MFI 비_{231-32-15, D60A}, MFI 비_{Hum231#2, D60A}, MFI 비_{m6C8, D60A}, MFI 비_{231-32-15, G63A}, MFI 비_{Hum231#2, G63A}, and MFI 비_{m6C8, G63A}. 야생형 G1TR과 비교하여 G1TR 알라닌 돌연변이체에 대한 항체의 결합의 퍼센트는 G1TR 알라닌 돌연변이체에 대한 특정 MFI 비를 야생형에 대한 상응하는 MFI 비로 나누어(*e.g.*, MFI 비_{Hum231#2, D60A}를 MFI 비_{Hum231#2, WT}로 나누어) 계산하였다. 결합 감소의 퍼센트는 계산, *e.g.*, $100\% \times (1 - (\text{MFI 비}_{\text{Hum231#2, D60A}} / \text{MFI 비}_{\text{Hum231#2, WT}}))$ 에 의해 구하였다.

[1156] 도 34b에 나타내어진 바와 같이, D60A 돌연변이체 및 G63A 돌연변이체는 231-32-15 및 Hum231#2의 결합을 특이적으로 방해하거나 약화시키지만, m6C8의 결합은 그렇지 않았다. 도 34b에 나타낸 퍼센트는 각 플롯에서 G1TR 양성 세포의 퍼센트이다. G1TR D60A를 발현하는 세포를 사용하여 시험하는 경우, 항체 결합은, m6C8의 경우 10% 감소와 비교하여, 231-32-15 및 Hum231#2의 경우 각각 82% 및 88%까지 감소하였다. 유사하게, G1TR G63A를 발현하는 세포를 사용하여 시험하는 경우, 231-32-15 및 Hum231#2의 결합은 각각 37% 및 59%까지 감소하는 반면, m6C8의 결합은 62%까지 증가하였다.

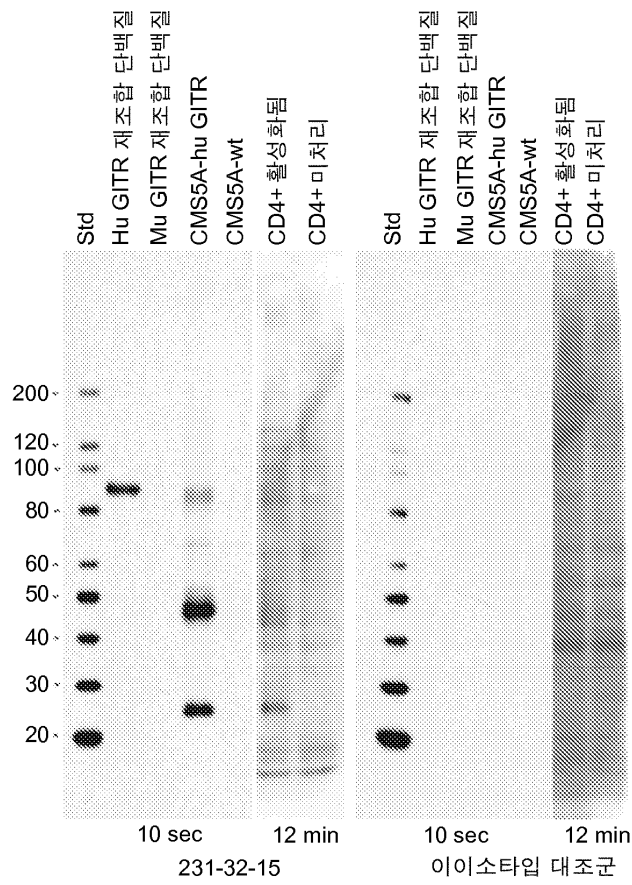
[1157] 항-G1TR 항체의 결합 특성에 대한 추가의 증거로서, 사이노물거스 G1TR에 대한 항체의 결합을 비교하였다. 사이노물거스 G1TR의 미성숙 단백질은 서열번호 704의 아미노산 서열을 포함한다. 단백질 발현을 증가시키기 위해, 사이노물거스 G1TR의 신호 펩타이드의 제1 잔기를 메티오닌으로 대체하여, V1M 사이노물거스 G1TR을 생성하였다. 그후, 서열번호 704에 따라 넘버링된 위치 62 및 63(GlnSer)에 있는 아미노산 잔기가 인간 G1TR(ProGly)에서 상응하는 잔기로 대체된 돌연변이 사이노물거스 G1TR V1M/Q62P/S63G를 생성하였다. 도 35a는 인간 G1TR, V1M 사이노물거스 G1TR, 및 V1M/Q62P/S63G 사이노물거스 G1TR 간의 서열 정렬이다. 도 35a에 나타낸 세 가지 단백질을 상기한 바와 같이 1624-5 세포의 표면 상에 발현시키고 상기한 바와 같이 유동 세포계측법 분석으로 시험하였으며, 여기서는 세포를 먼저 2 μ g/ml의 단클론성 항체 231-32-15, Hum231#2, 및 m6C8, 또는 APC에 접합된 다클론성 항체를 사용하여 염색하고, 그후 이차 항-IgG 항체(APC 접합됨; 1:1000; BD Cat no. 109-136-097)를 사용하여 염색하였다.

- [1158] 도 35b에 나타내어진 바와 같이, 항-GITR 항체 231-32-15 및 Hum231#2는 V1M/Q62P/S63G 사이노몰거스 GITR을 발현하는 세포에만 결합을 나타내었으며, V1M 사이노몰거스 GITR을 발현하는 세포에는 그렇지 않았다.
- [1159] **6.7실시예 7: 효능제 항-GITR 항체로의 시험관내 T 세포의 처리에 이은 T 세포 주입**
- [1160] 활성화된 상태를 나타내는 GITR을 발현하는 T 세포를 대상체, *e.g.*, 암을 갖는 인간 대상체에 주입하기 전에, 본원에 기재된 GITR 효능제 항체, *e.g.*, Hum231#1, Hum231#2, Hum231#2w, 또는 다른 GITR 효능제 항체와 배양되는 경우, 종양 세포와 같은 표적 세포를 사멸시키도록 추가로 활성화시킬 수 있다.
- [1161] 대상체, 예를 들면, 인간 대상체로부터 분리된 T 세포 상의 GITR의 발현 수준은 표준 기술, 예를 들면, FACS 분석에 의해 평가한다. T 세포의 공급원은, 예를 들면, 말초 혈액, 종양 부위에서 배출된 림프질의 생검/외과 시료, 또는 T 세포가 침투될 수 있는 종양 자체의 생검/외과 시료이다. T 세포는, 예를 들면, 표준 기술에 의해 총 PBMC, 림프 조직 또는 종양 조직으로부터 분리한다. GITR이 T 세포 표면 상에서 발현되는 것으로 관찰된다면, 세포를 GITR 효능제 항체, *e.g.*, Hum231#1, Hum231#2, Hum231#2w, 또는 본원에 기재된 기타의 GITR 효능제 항체와, 예를 들면, 1 μ g/ml 내지 1 mg/ml에 이르는 농도에서, 예를 들면, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 또는 72시간 항온처리한 다음, 예를 들면, T 세포를 대상체에 정맥내 주입할 수 있다.
- [1162] GITR이 대상체로부터 분리된 T 세포 상에서 발현되는 것으로 관찰되지 않는다면, 이의 발현은 T 세포를 TCR 복합체 자극제, 예를 들면, 피토헤마글루티닌(PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트(PMA), 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예를 들면, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 공동-항온처리함(예를 들면, 1 μ g/ml 내지 1mg/ml에 이르는 농도에서, 예를 들면, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 또는 72시간 동안)으로써 유도할 수 있다. 대안적으로, 먼저 T 세포를 항-CD3 항체 단독과 항온처리한 다음 30 min, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 또는 72시간 후 효능제 GITR 항체를 가하는 것이 바람직할 수 있다. 종양-특이 T 세포를 활성화시키고 수를 확대시키기 위해 항원 제시 세포의 존재하에서 T 세포를, 예를 들면, 펩타이드 또는 단백질 형태의 종양 항원으로 자극하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 항원 자극에 이어서, T 세포를 GITR 효능제 항체와 배양하여, 주입 전 이들의 활성화 상태를 증진시킬 수 있다.
- [1163] T 세포는, 예를 들면, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 12시간, 또는 24시간의 기간에 걸쳐 대상체에 주입할 수 있으며, 예를 들면, 1, 2, 3, 또는 4주, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월 간격으로 1, 2, 3, 4회, 또는 그 이상의 횟수로 대상체에 주입할 수 있다. 주입되는 T 세포의 수는 표준 실험 방법으로 결정할 수 있으며, 예를 들면, 1X10⁶개 세포, 1X10⁷개 세포, 1X10⁸개 세포, 1X10⁹개 세포 또는 그 이상을 포함할 수 있다.
- [1164] 몇몇 실시형태에서, T 세포를 미토겐(*e.g.*, PHA) 또는 사이토킨(*e.g.*, IL-2)과 같은 제제와 접촉시켜, GITR 효능제 항체로의 처리 전, 처리 동안 또는 처리 후에 T 세포 집단을 비-특이적으로 확대시킬 수 있다.
- [1165] 몇몇 실시형태에서, T 세포를 GITR 효능제 항체, 예를 들면, OX40 효능제 항체 이외에 추가의 효능제와 접촉시킬 수 있다.
- [1166] 본 발명은 본원에 기재된 특정 실시형태들에 의해 범위에 있어서 제한되는 것은 아니다. 사실상, 기재된 바 이외의 본 발명의 다양한 개질들이 상기한 설명 및 첨부된 도면으로부터 당업계의 숙련가들에게 자명해질 것이다. 이러한 개질은 첨부된 특허청구범위 내에 드는 것으로 의도된다.
- [1167] 본원에 포함된 모든 참고문헌(*e.g.*, 공보 또는 특허 또는 특허 출원)은 각각의 개별 참고문헌(*e.g.*, 공보 또는 특허 또는 특허 출원)이 구체적으로 및 개별적으로 모든 목적을 위해 전문이 본원에 참고로 포함되는 것처럼 동일한 정도로 모든 목적을 위해 전문이 본원에 참고로 포함된다. 또 다른 실시형태들이 하기 특허청구범위 내에 있다.

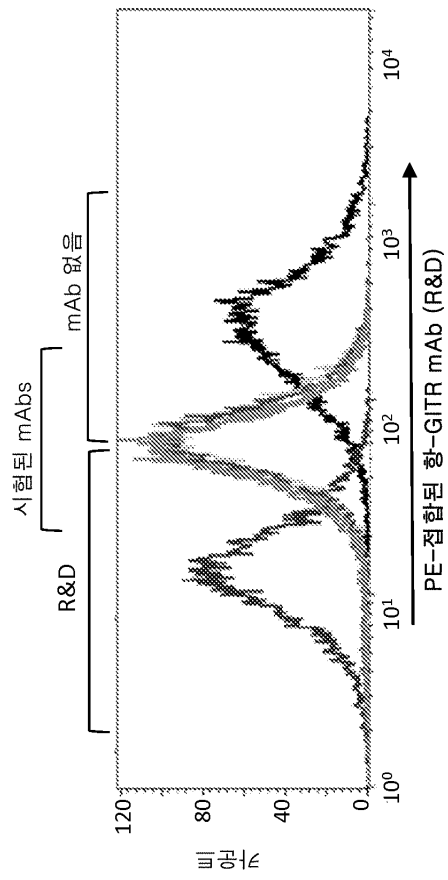
도면

도면1

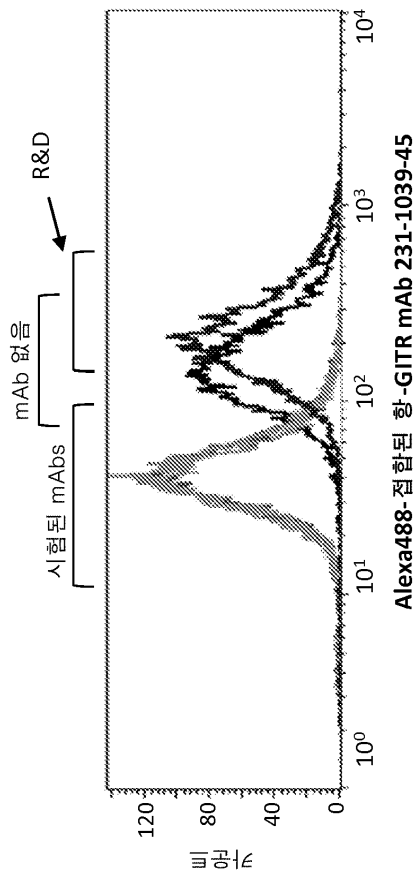
231-32-15 웨스턴 블랏의 특이성
비-환원 조건



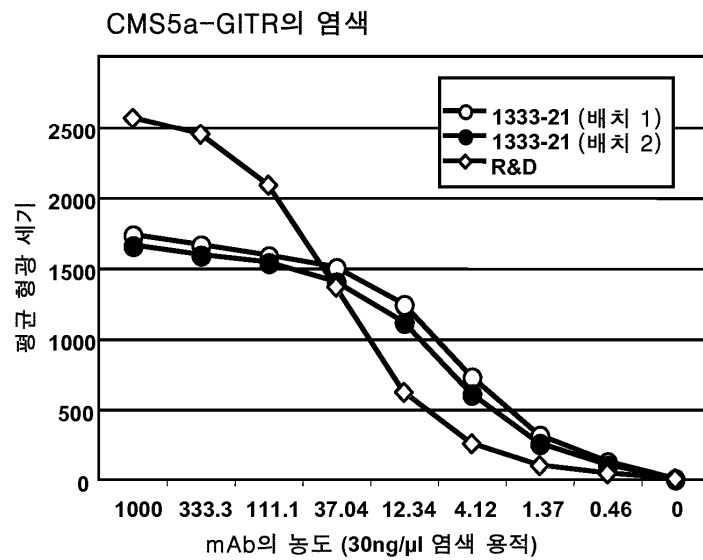
도면2a



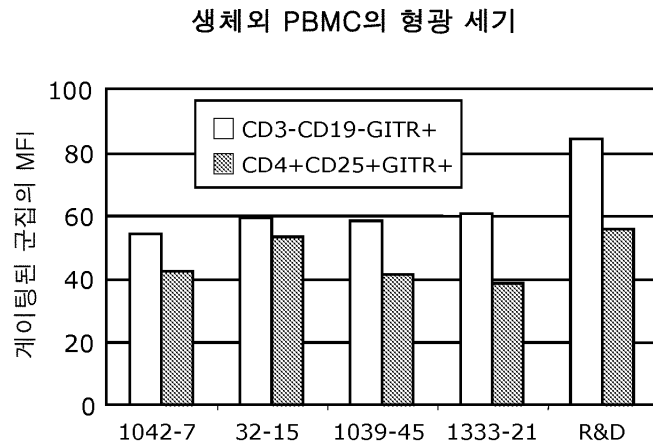
도면2b



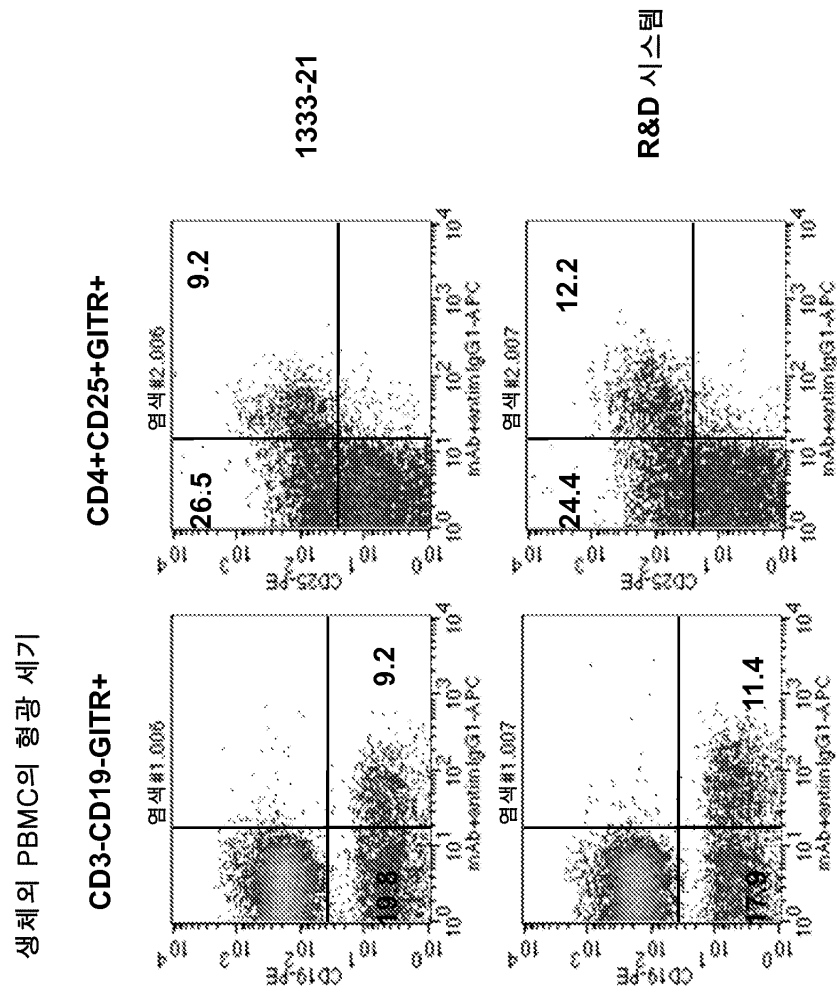
도면3a



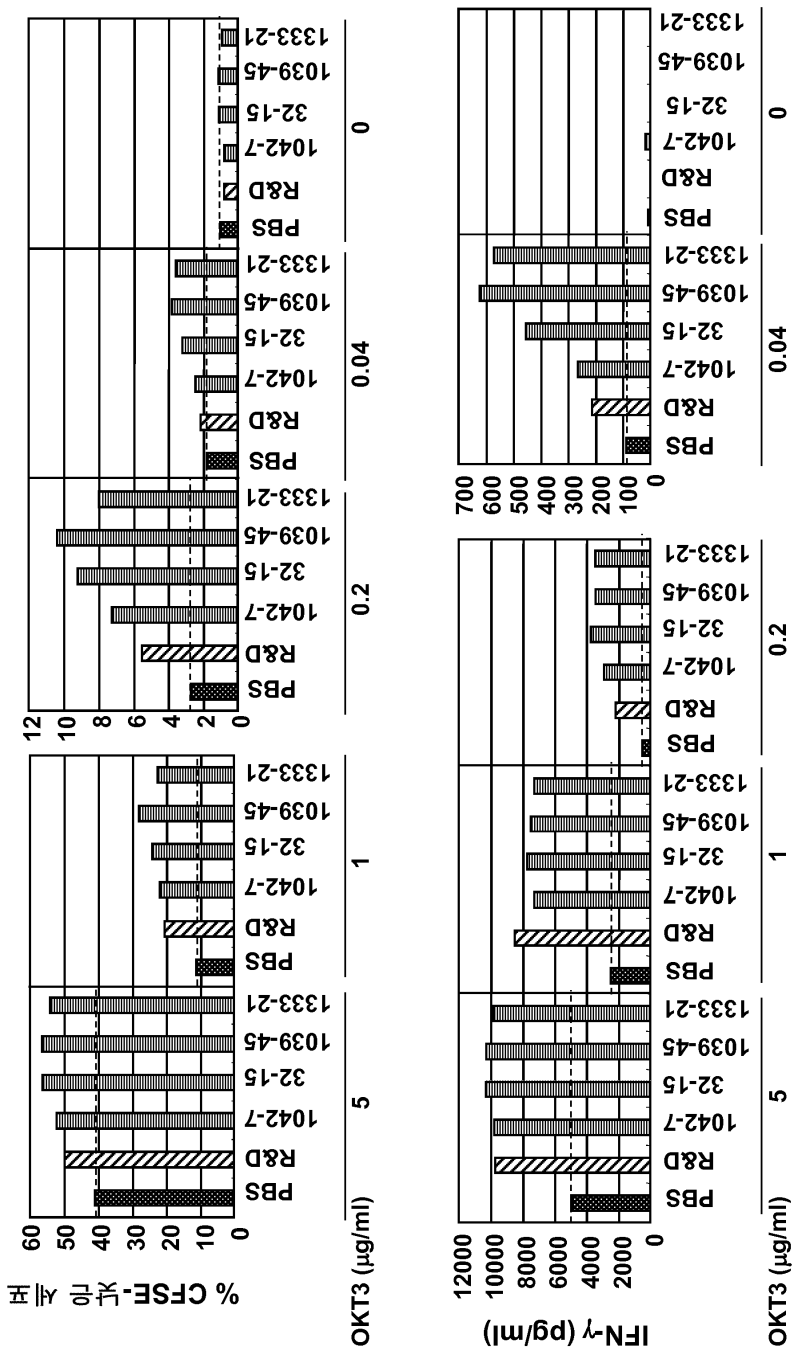
도면3b



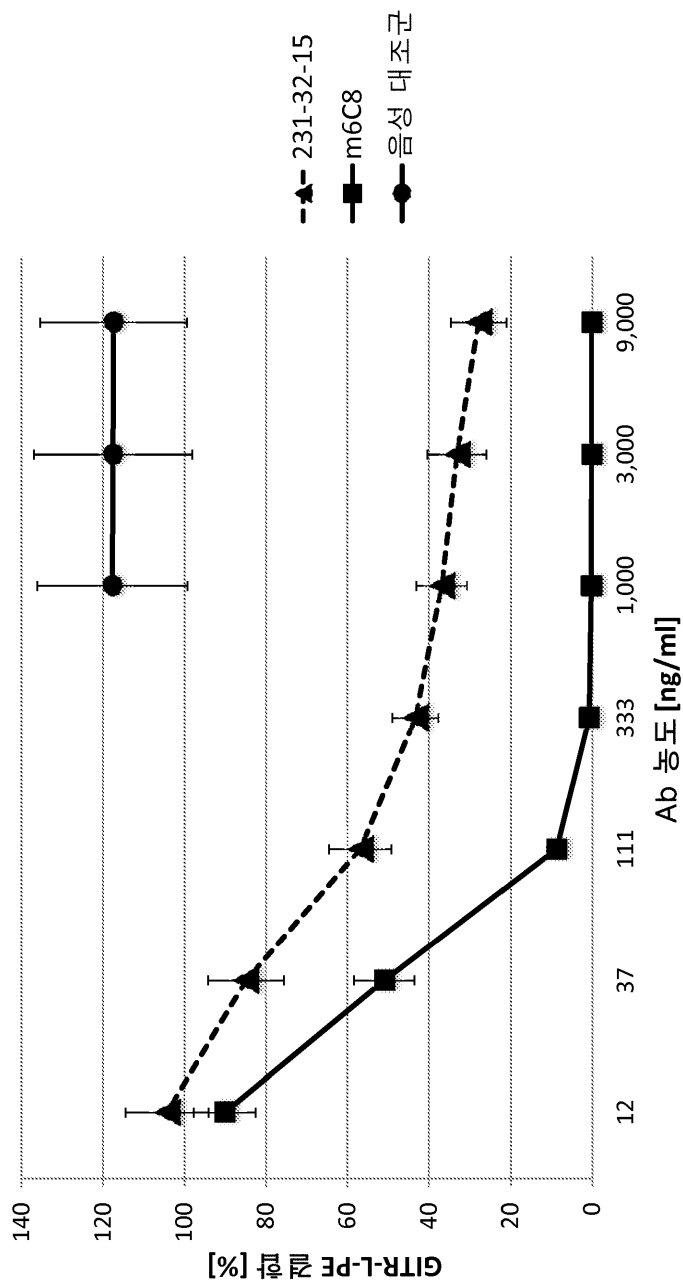
도면3c



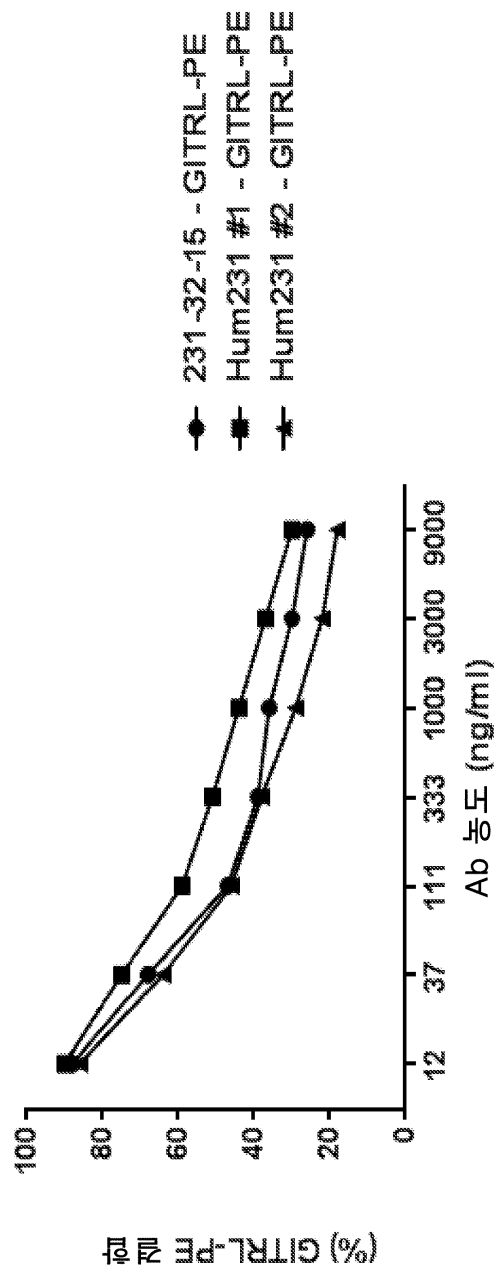
4면도



도면5

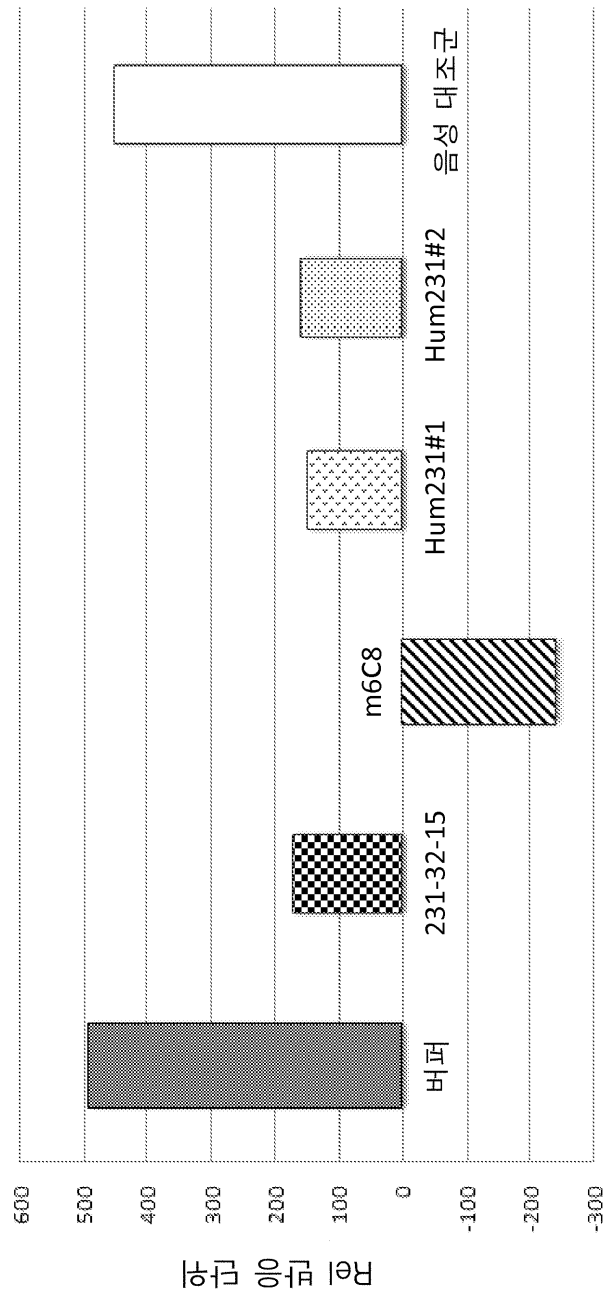


도면6

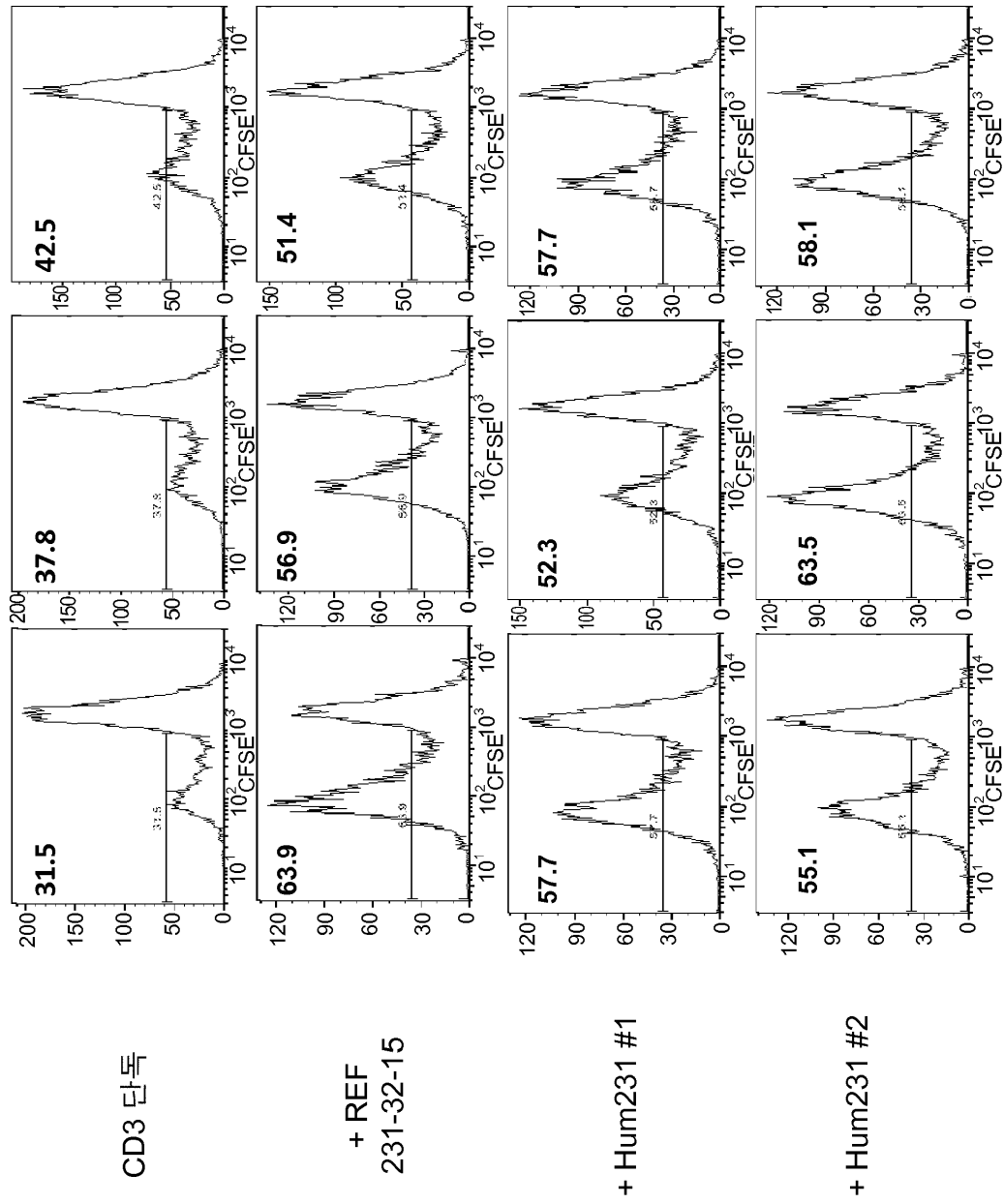


도면7

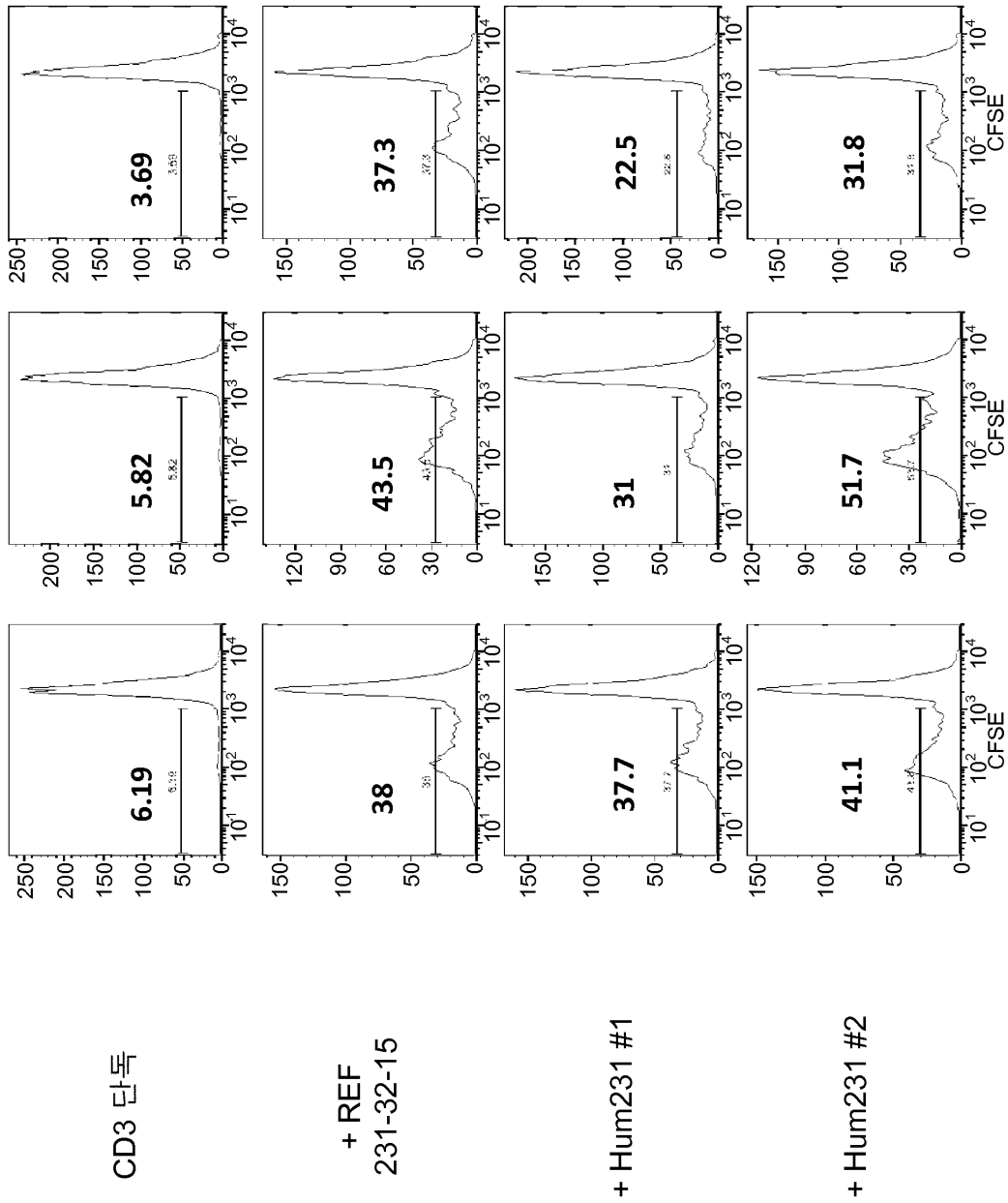
mAb의 존재에서 GITR 리간드 결합



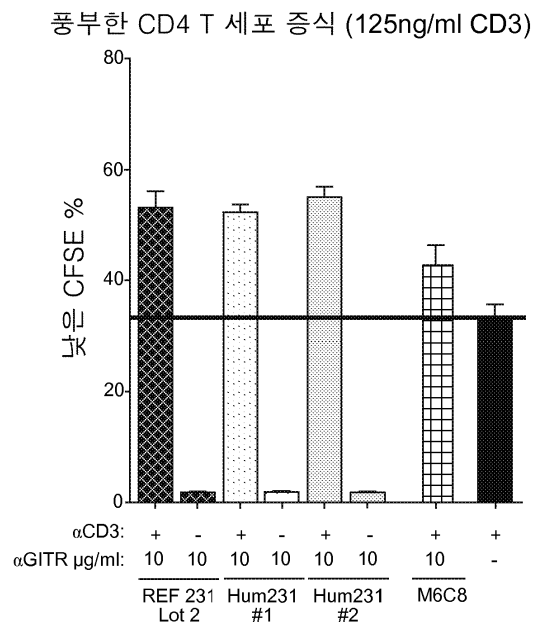
도면 8a



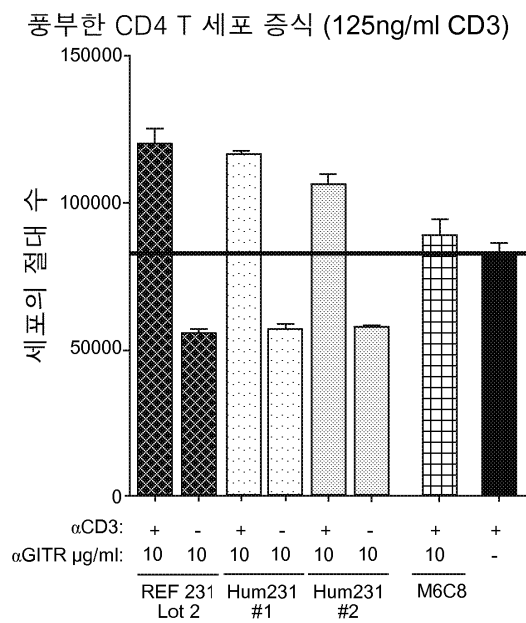
도면8b



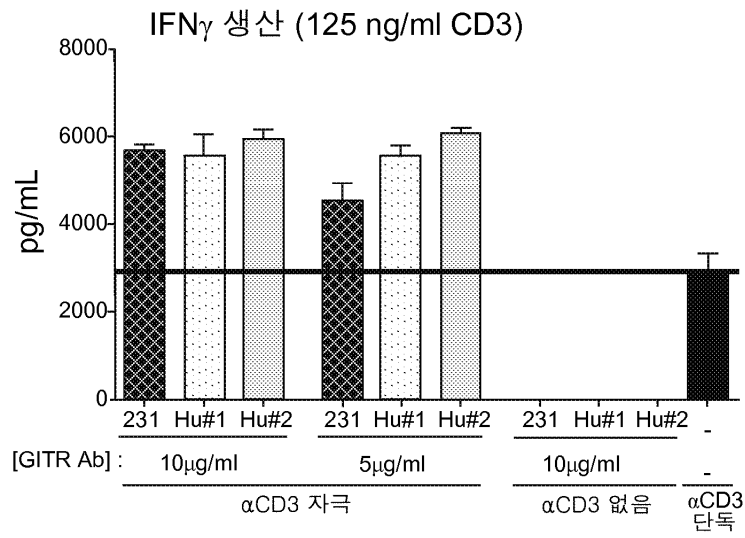
도면9a



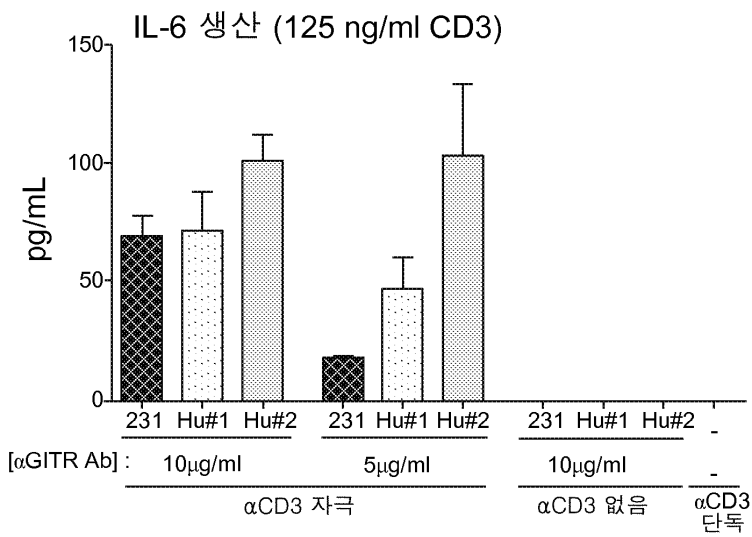
도면9b



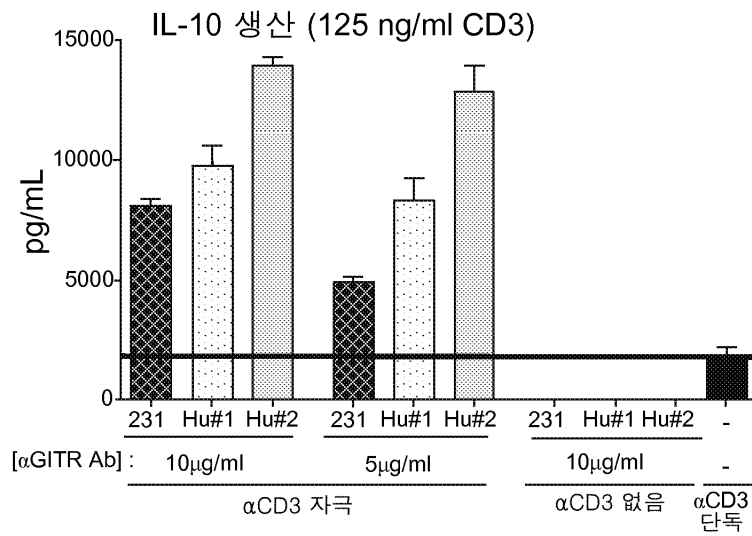
도면10a



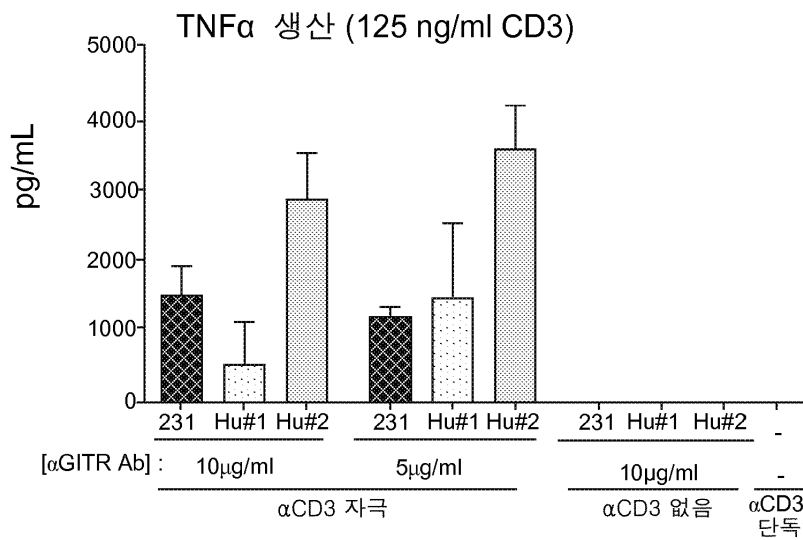
도면10b



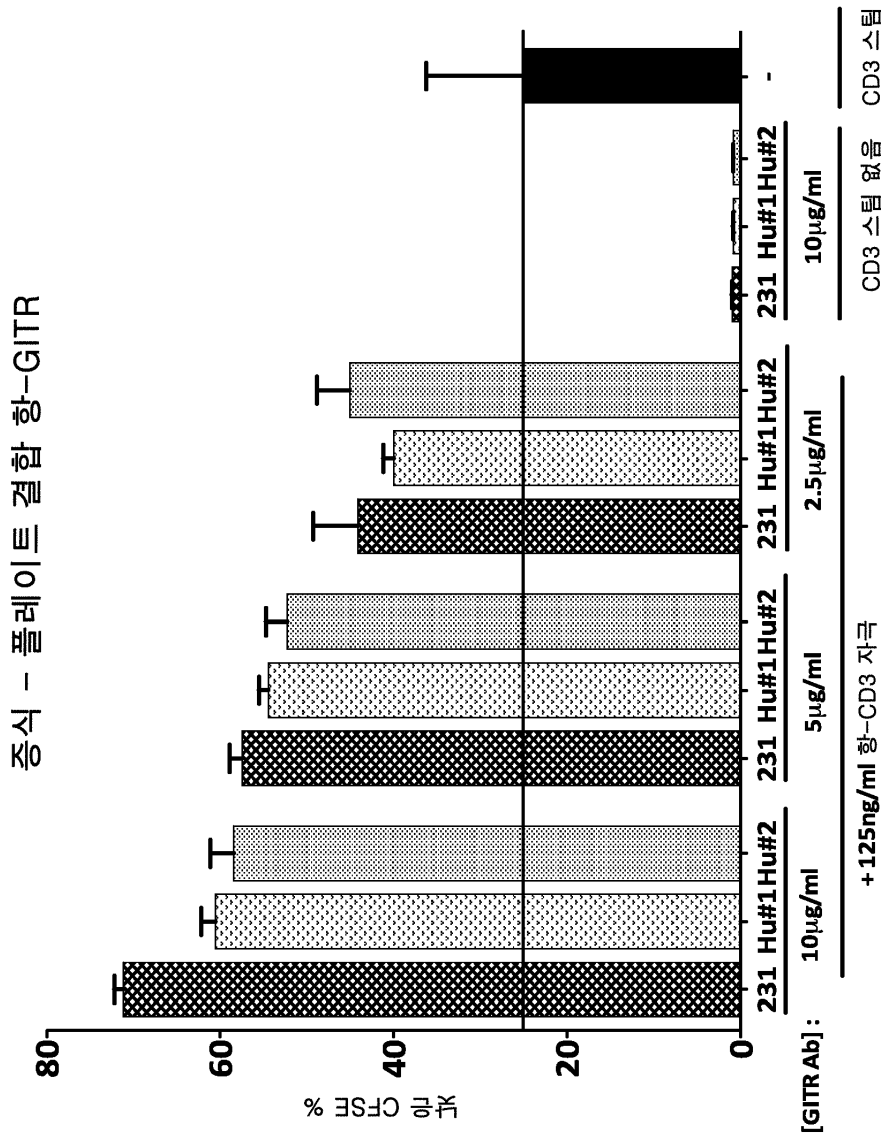
도면10c



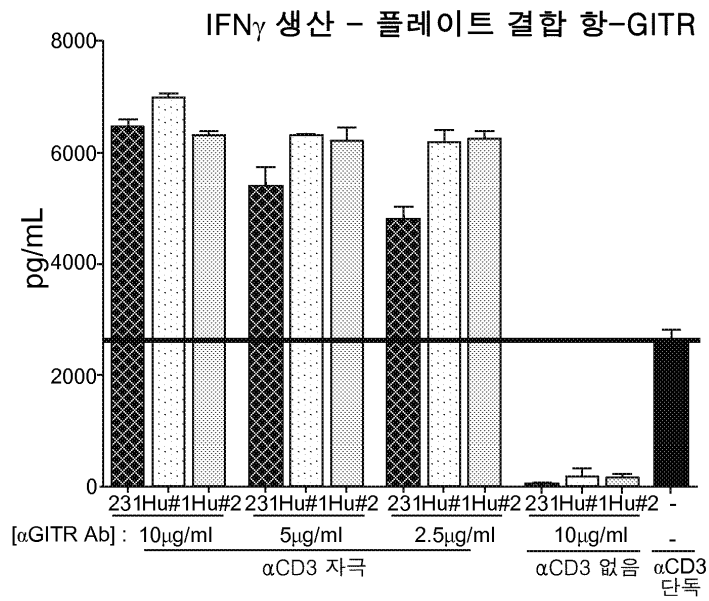
도면10d



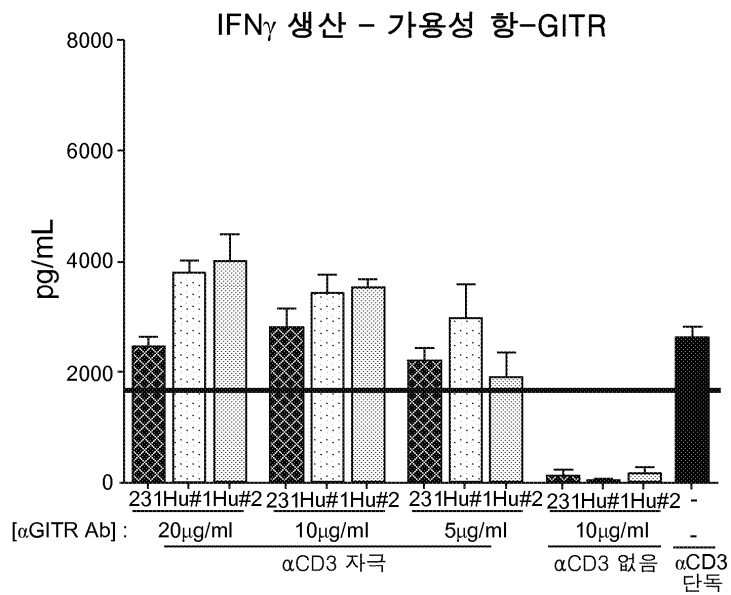
도면11



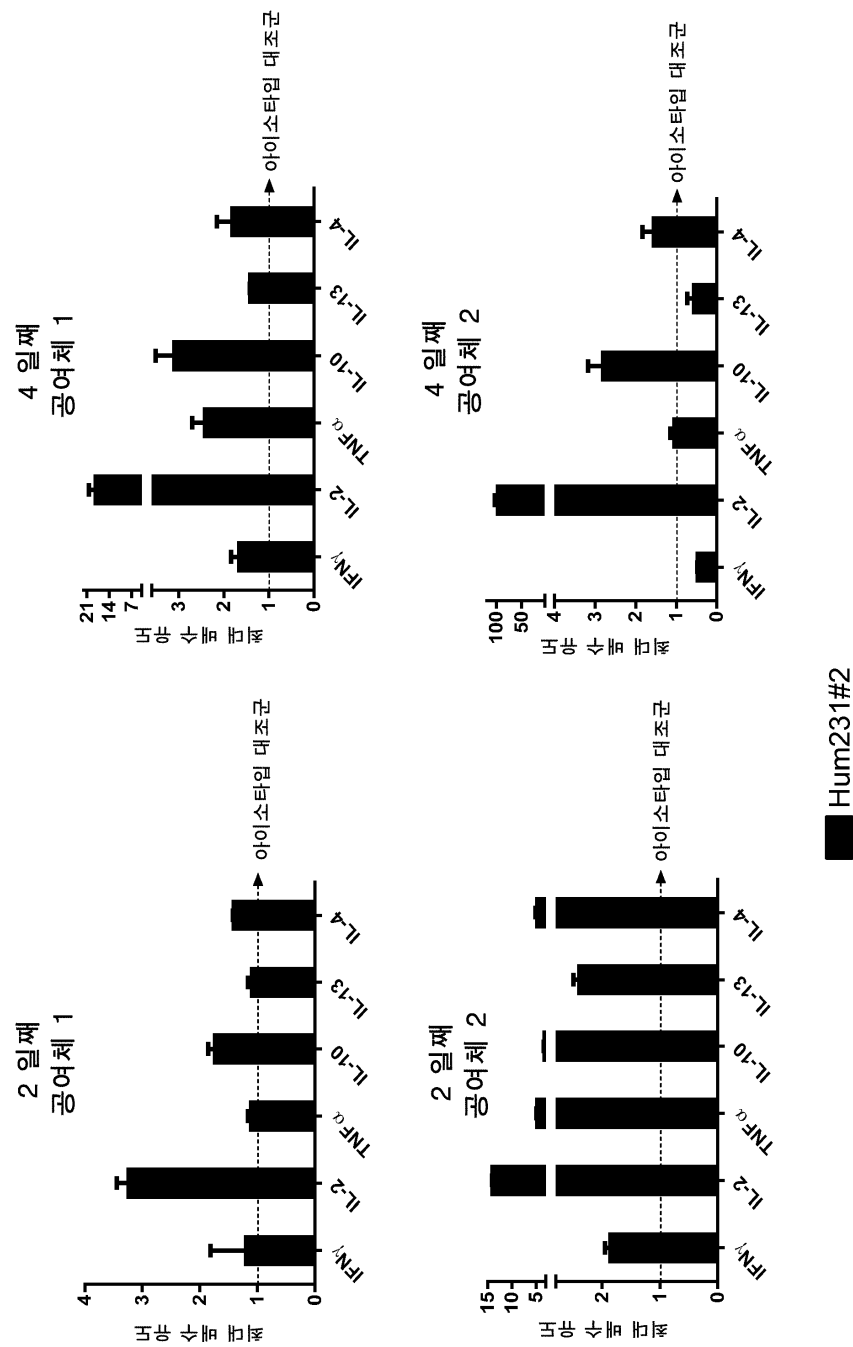
도면12a



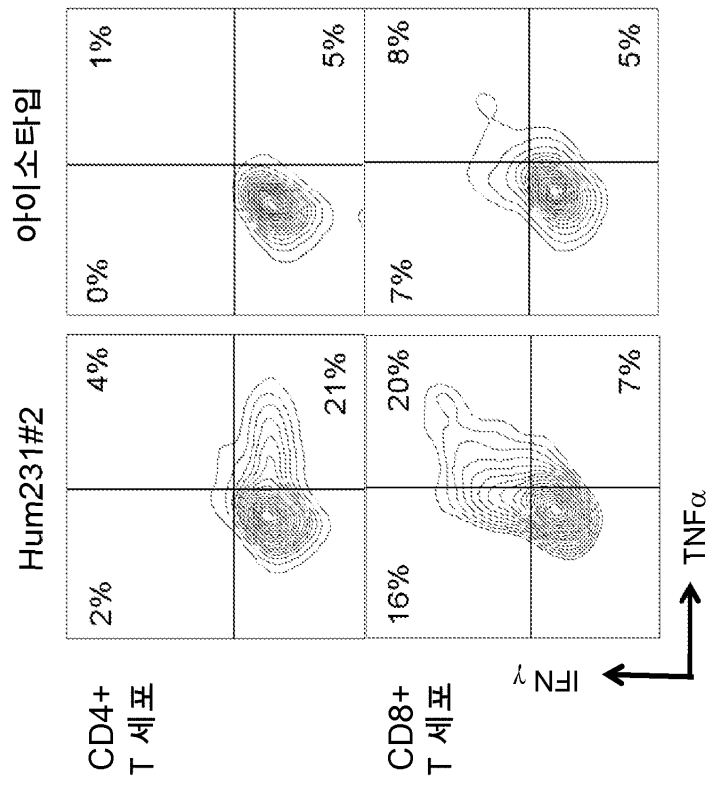
도면12b



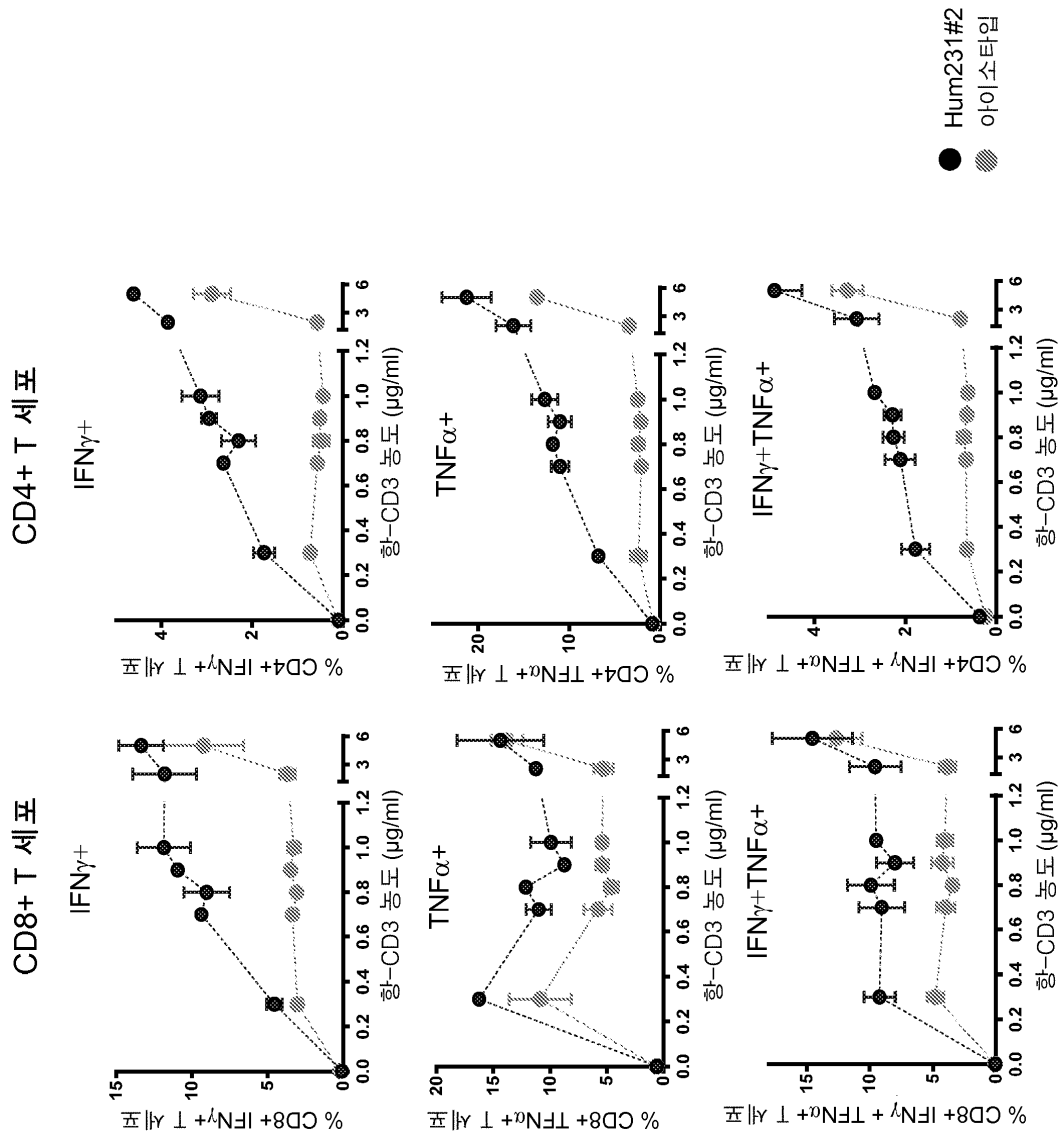
도면13



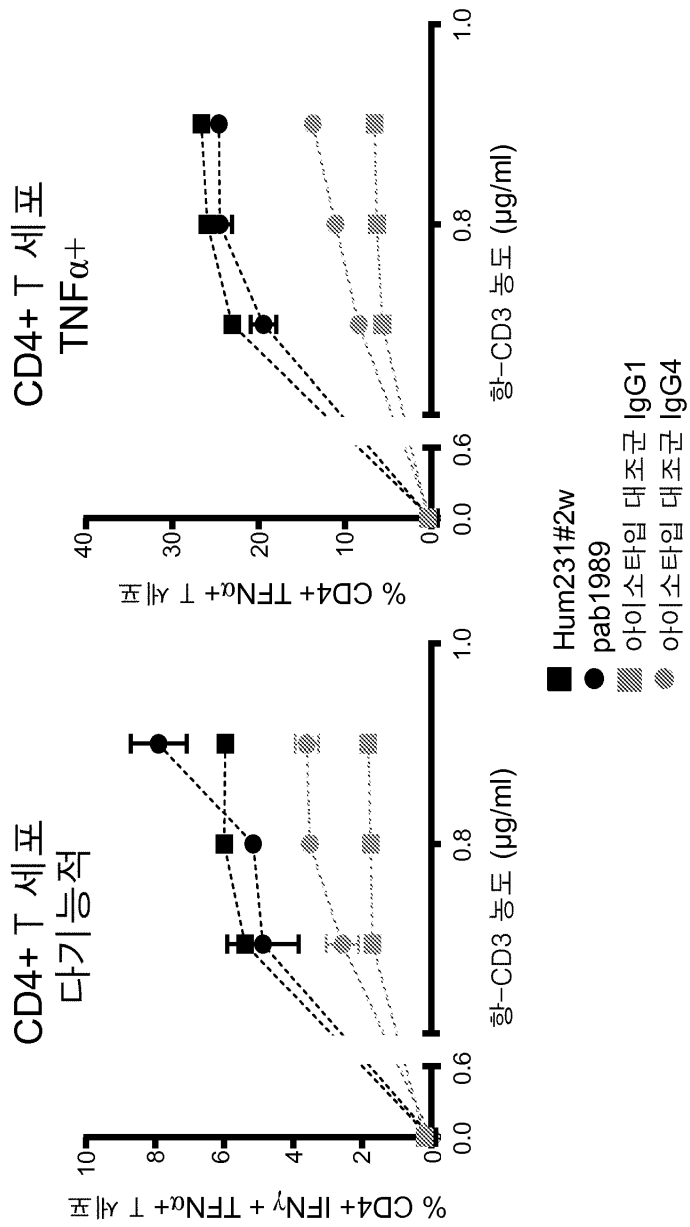
도면14a



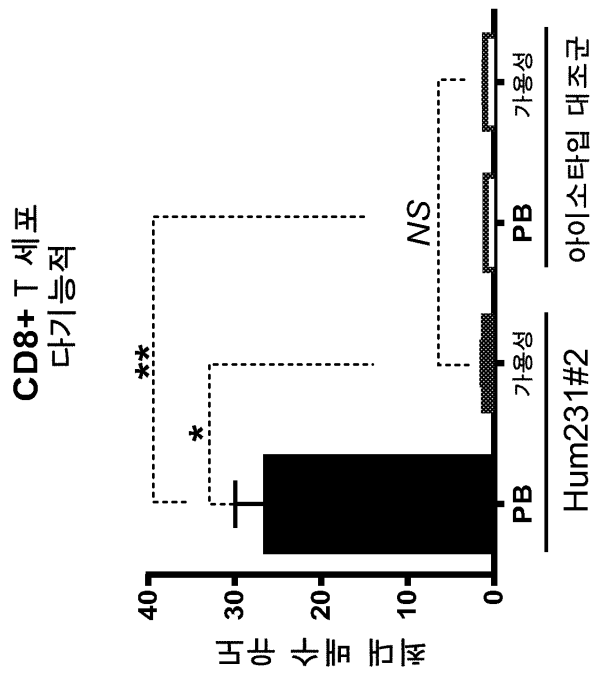
도면14b



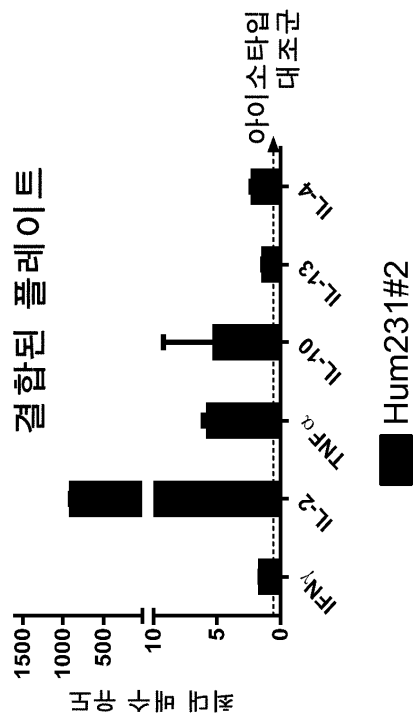
도면14c



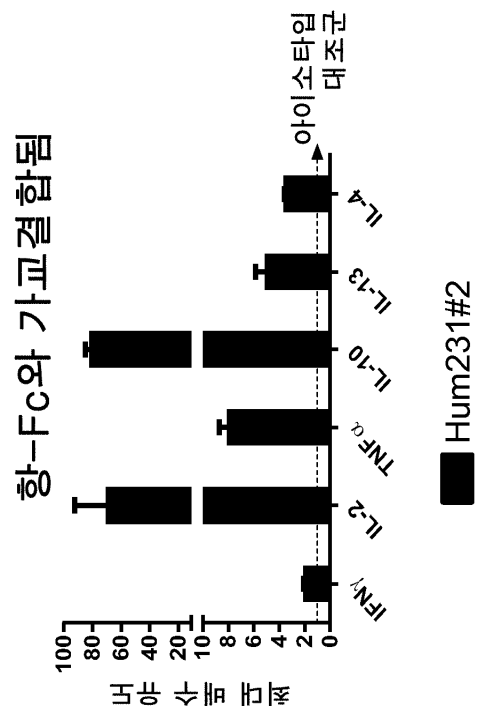
도면15a



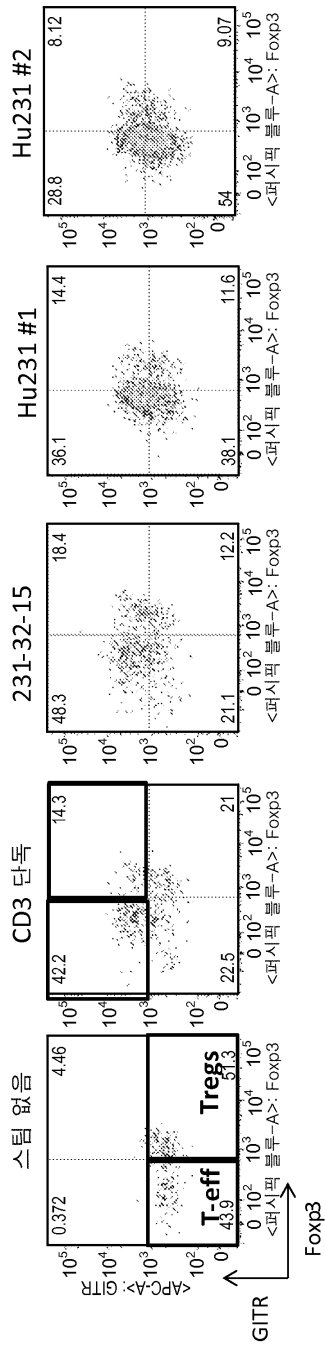
도면15b



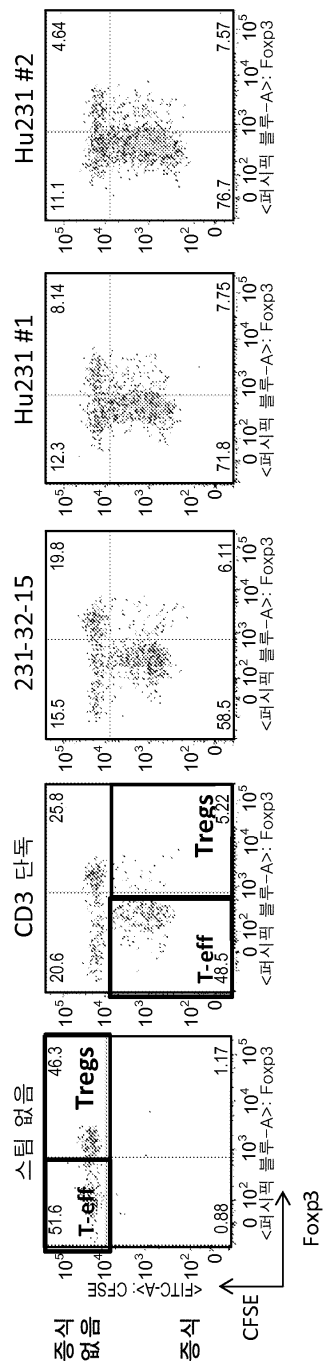
도면15c



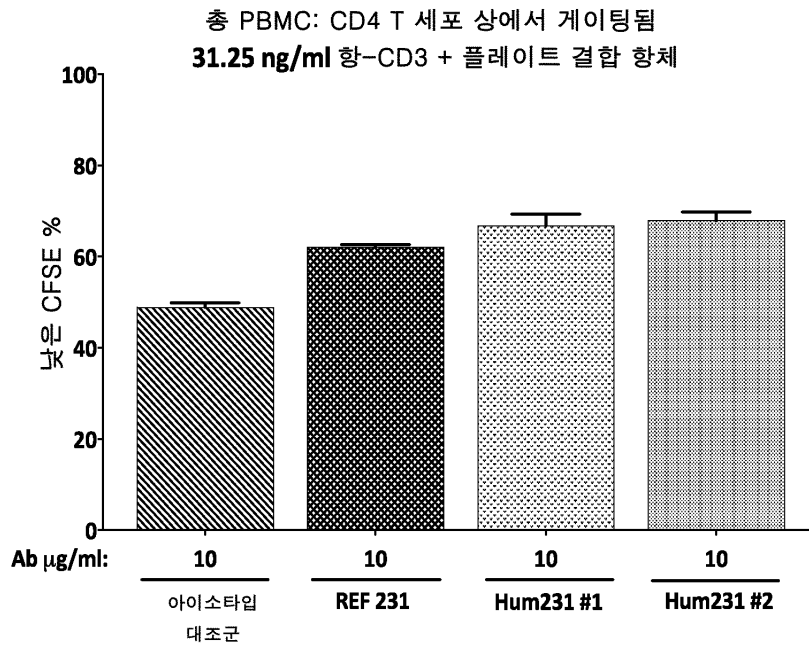
도면16a



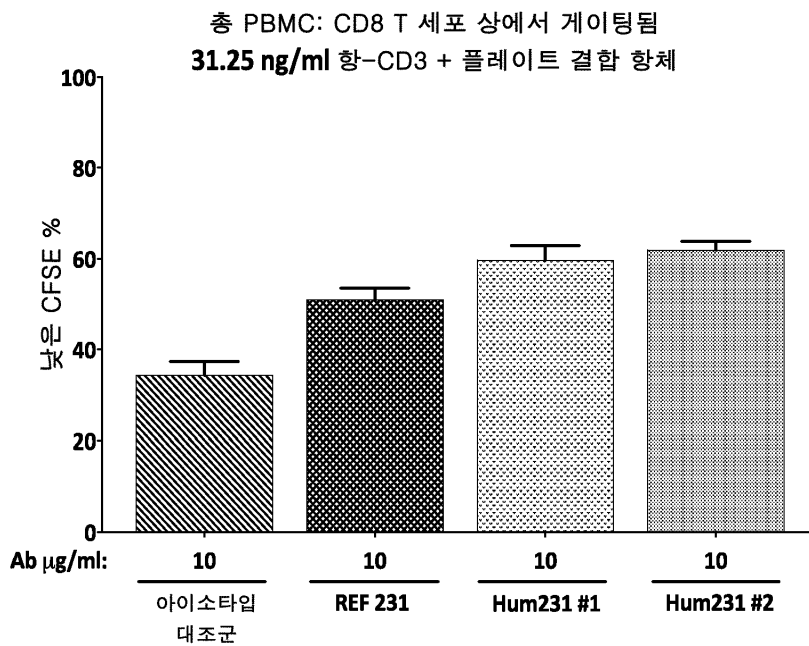
도면 16b



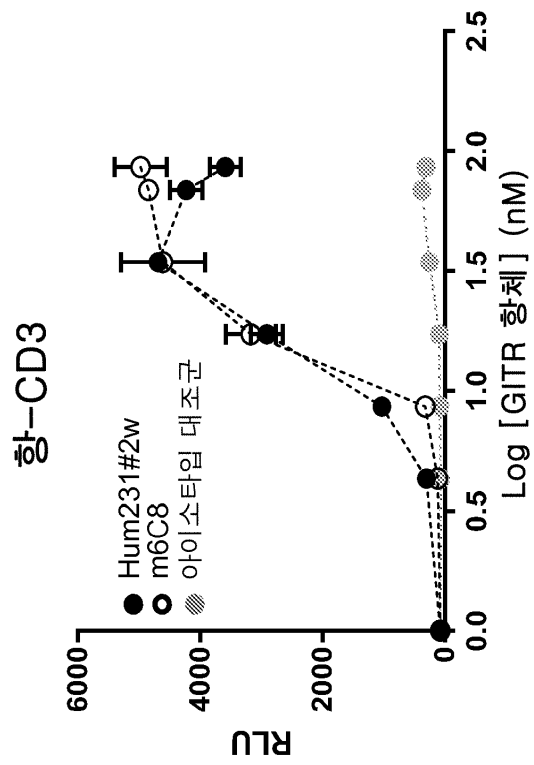
도면17a



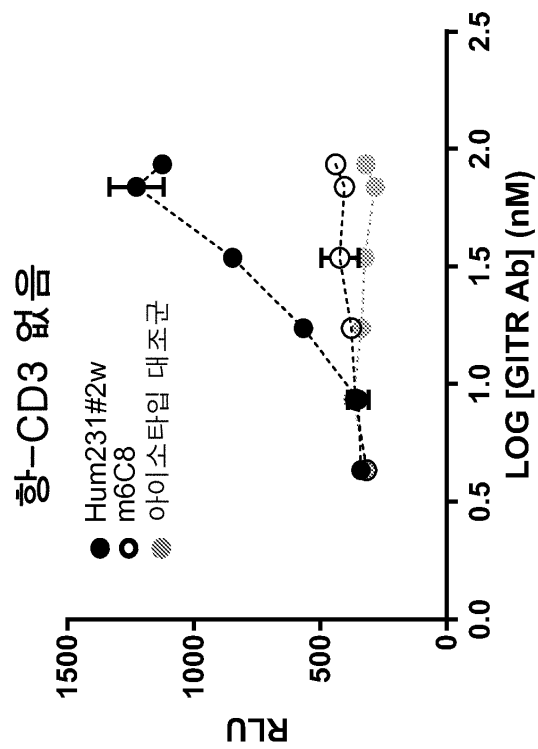
도면17b



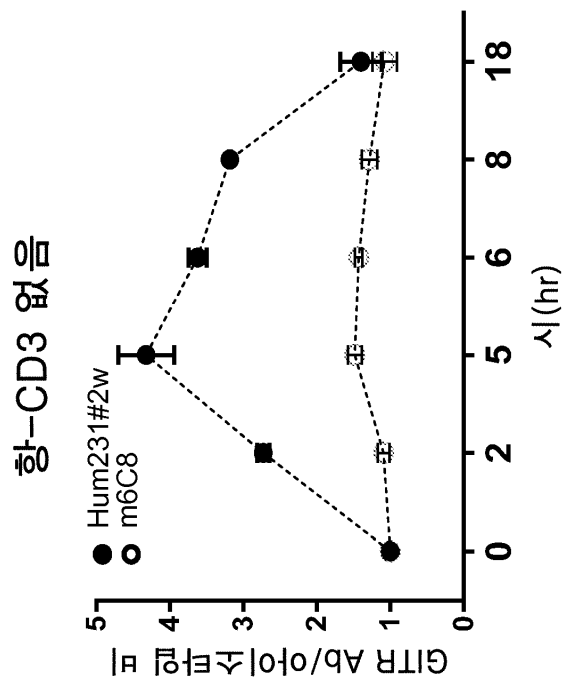
도면18a



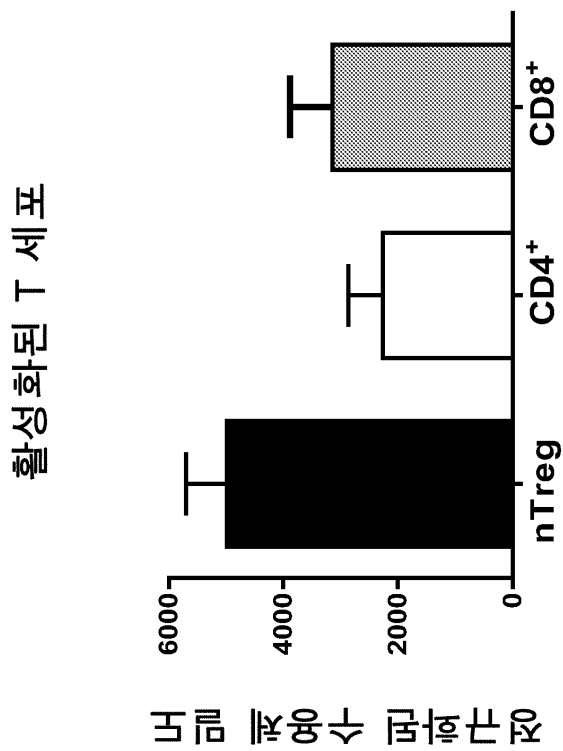
도면18b



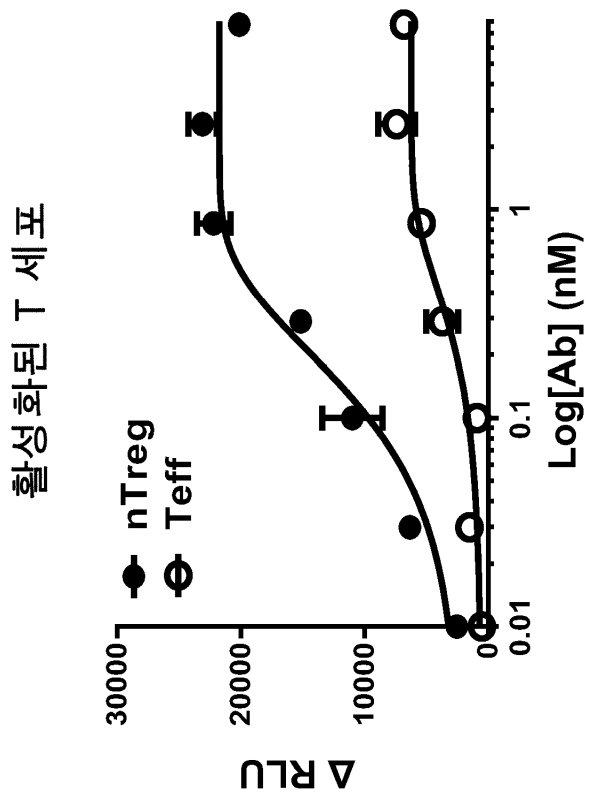
도면18c



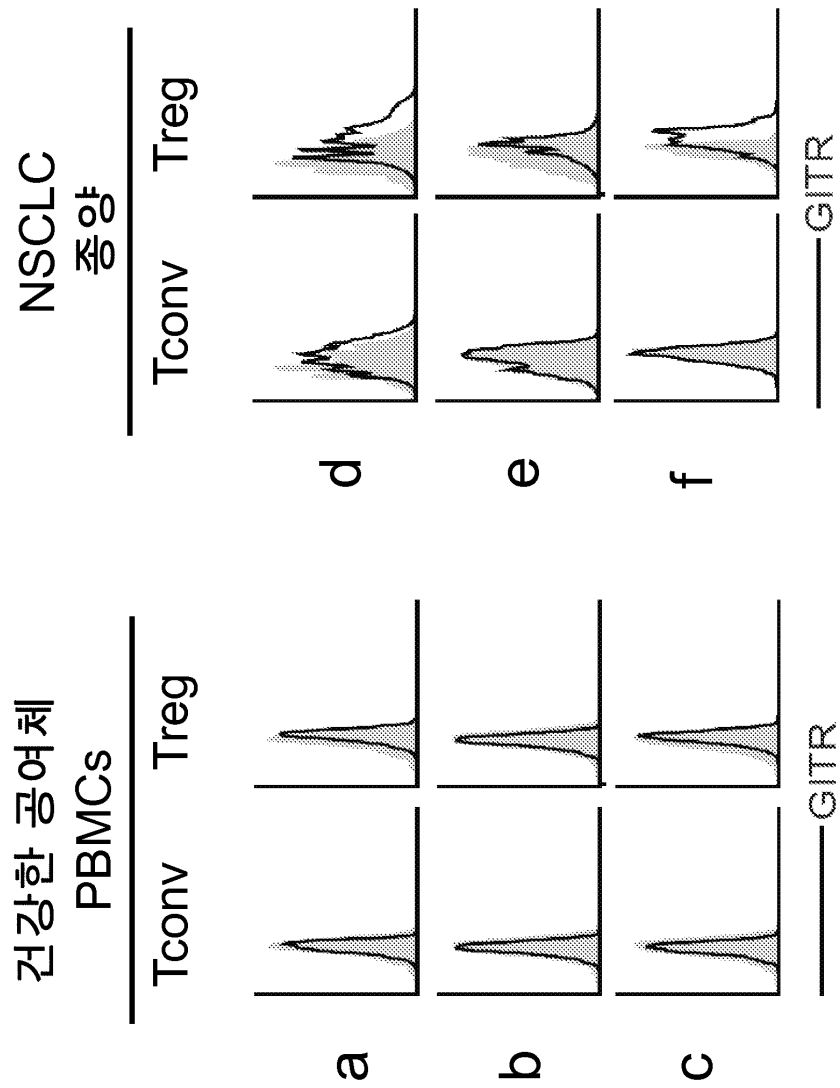
도면19a



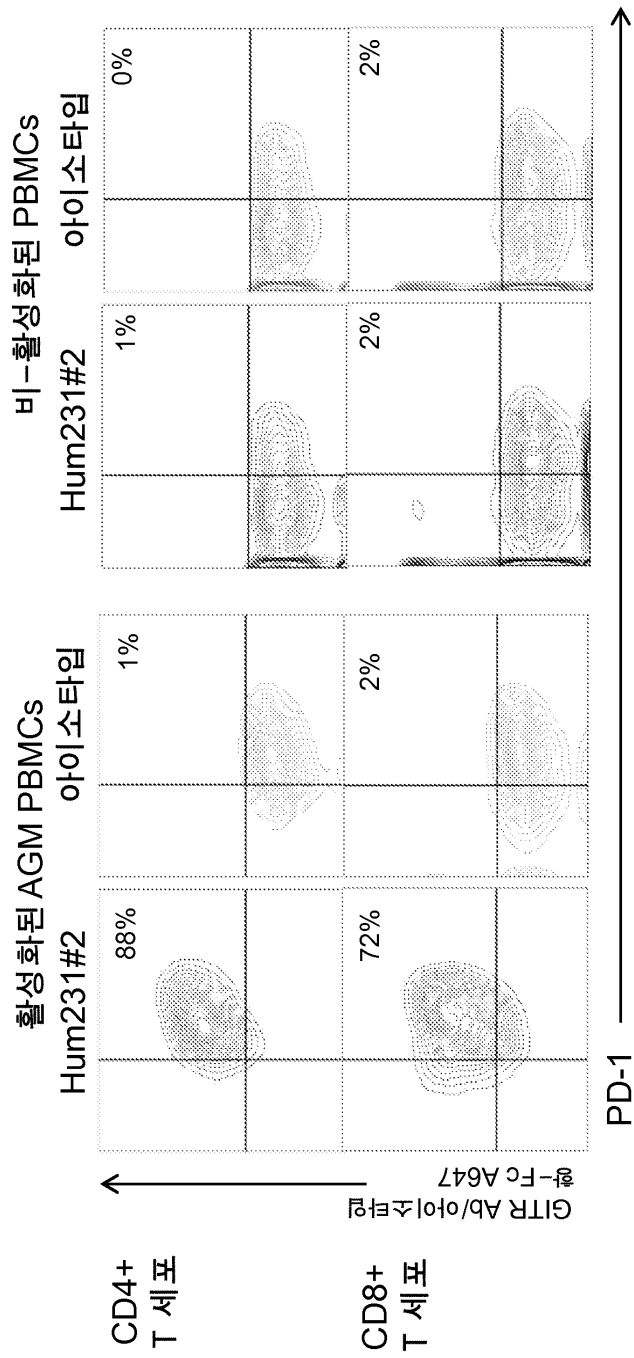
도면19b



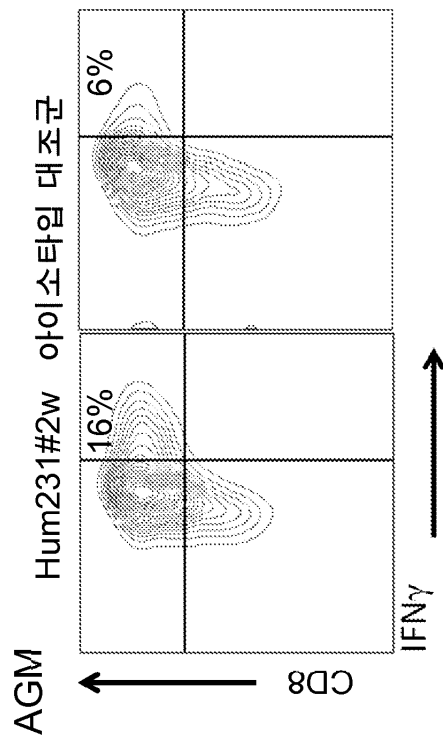
도면19c



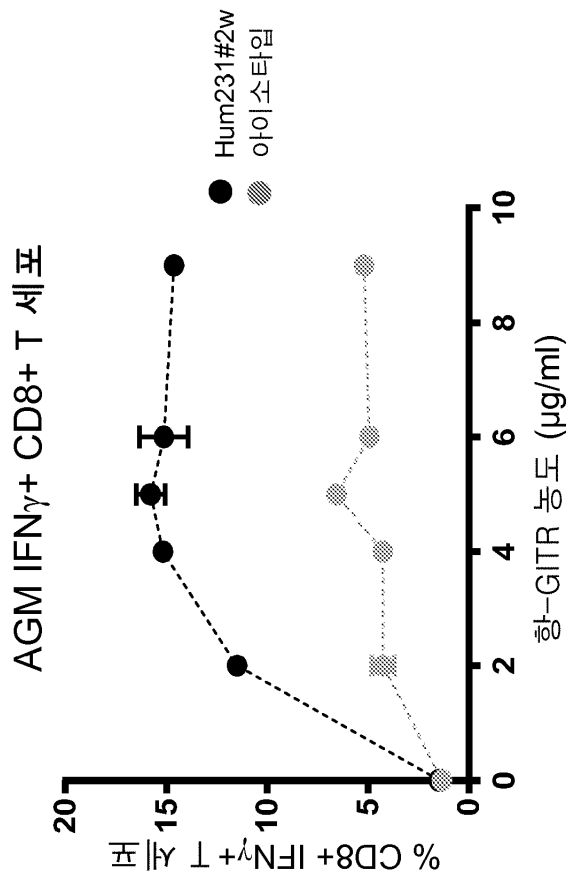
도면20a



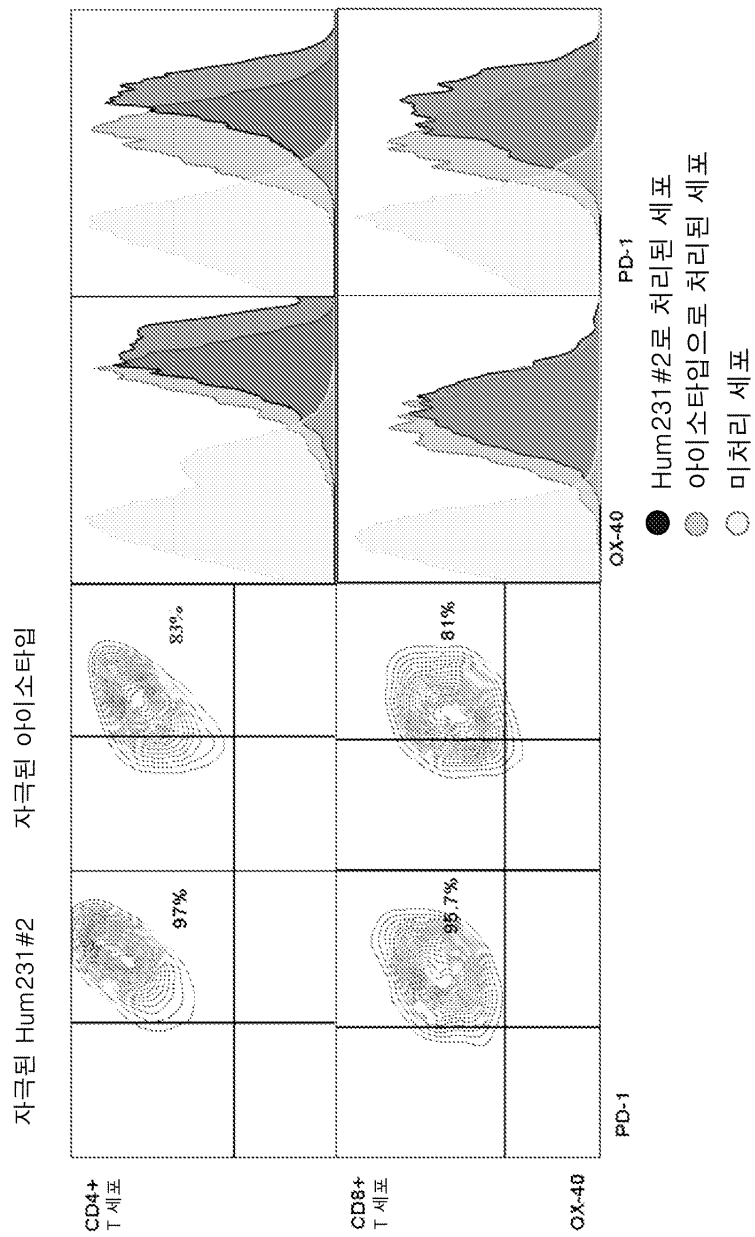
도면20b



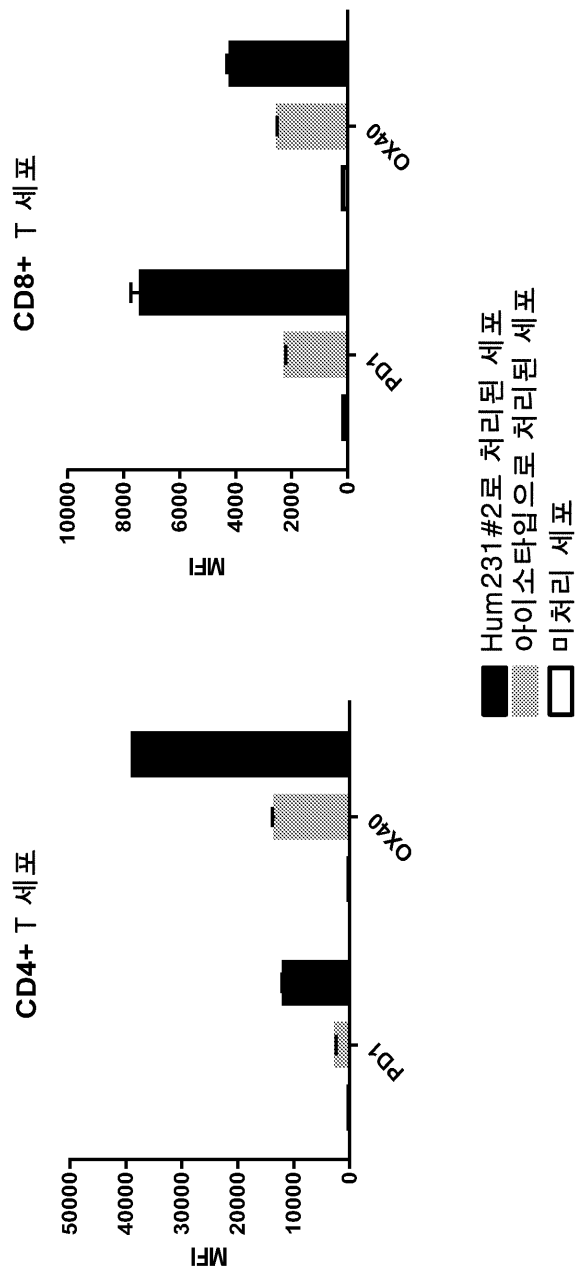
도면20c



도면21a



도면21b



도면22a

		FR1		CDR1				FR2		CDR2												FR3		서열식별 번호:						
		9	25	32	33	34	39	40	50	53	55	56	57	58	59	60	61	62	63	66	67	68	69		70	71	72	74	76	82
넘버링된 계획	IMGT			H2	H3	H3	H3	H3	H4	H4	H5	H5		H	H5	H5		H	H	H5	H6	H6		H	H		H	H		
	카넷	H9	4	1	2	3	4	5	5	8	0	1	H52	52A	3	4	H55	56	57	58	9	0	1	2	H63	64	65	67	73	
hum231-32-15VH		A	G	D	Y	A	M	Y	L	I	V	I	R	T	Y	S	G	D	V	T	Y	N	Q	K	F	K	D	A	K	
		X1	X2	X3	X4	X5	X11 X12 X13												X14	X15	X16		X17							
		A	G	D	Y	A	M	Y	L	L	V	I	R	T	Y	S	G	D	V	T	Y	N	Q	K	F	K	D	A	K	
ML38의 설계		T	A	E	V	H	G		M	M	L	K	Q	F		E	L	S	G		R		E	Q	G	V		T		
		A	A	G	Y	A	M	Y	M	I	L	I	R	T	Y	S	G	G	V	T	Y	N	Q	K	F	Q	G	V	T	
번이체	D03	A	A	G	Y	A	M	Y	M	I	L	I	R	T	Y	S	G	G	V	T	Y	N	Q	K	F	Q	G	V	T	
	D05	A	G	Y	A	M	Y		M	I	V	I	R	T	F	S	G	D	V	T	Y	N	Q	K	F	K	D	V	T	
	D07	T	G	E	Y	A	M	Y	M	L	L	I	R	T	F	S	G	G	V	T	Y	N	Q	K	F	R	G	V	T	
	D08	T	G	G	Y	A	M	Y	L	I	V	I	K	T	Y	S	G	G	V	T	Y	N	Q	K	F	R	G	V	T	
	D09	A	G	Y	A	M	H		L	M	L	I	R	T	Y	S	G	G	V	S	Y	N	Q	K	F	R	E	A	T	
	E01	T	A	D	Y	A	M	Y	L	L	V	I	R	T	F	S	G	D	L	T	Y	N	Q	K	F	Q	D	V	T	
	F09	A	A	E	Y	A	M	H		L	M	L	I	R	T	Y	S	G	G	V	S	Y	N	Q	K	F	Q	G	A	T
	F10	T	A	D	Y	A	M	Y	L	L	L	I	R	T	Y	S	G	D	V	T	Y	N	Q	K	F	Q	G	V	T	
	G01	T	G	D	Y	A	M	Y	M	M	M	V	I	R	T	Y	S	G	D	V	S	Y	N	Q	K	F	R	G	V	T
	G05	A	A	E	Y	A	M	Y	L	M	M	L	I	R	T	Y	S	G	G	V	S	Y	N	Q	K	F	R	D	V	T
	B07	A	A	G	Y	A	M	Y	M	M	M	V	I	R	T	F	S	G	G	V	T	Y	N	Q	K	F	R	G	A	T
	C03	T	G	D	Y	A	M	Y	M	L	V	I	K	T	F	S	G	G	V	T	Y	N	Q	K	F	K	D	A	T	49
F07	T	G	D	Y	A	M	Y	L	I	V	I	R	T	F	S	G	E	V	T	Y	N	Q	K	F	Q	E	V	A	51	
D11	T	A	E	Y	A	M	Y	M	L	V	I	R	T	F	S	G	G	V	T	Y	N	Q	K	F	Q	E	V	K	52	
F08	A	A	E	Y	A	M	H		L	M	V	I	R	T	Y	S	G	G	V	S	Y	N	Q	K	F	Q	E	V	T	53

도면22b

		CDR1																FR2				CDR2				FR3				CDR3												서열식별번호								
IMGT	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	43	44	52	56	57	58	66	67	68	69	77	78	94	95	103	105	106	107	108	109	110	111										
넘버링된 계획	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L								
	24	L25	26	27	A	B	C	D	27E	27F	28	29	30	31	32	L33	34	L35	37	L38	46	L50	L51	L52	L53	L54	L55	L56	L63	L64	L78	L79	87	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L							
hum231-32-15VK	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	L	Q	H	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T			54					
ML39의 설계	X1																X2				X3				X4				X5				X6				X7				X8				X9				55	
	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	L	Q	H	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T								
범이체	D03	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	S	W	H	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	V	Q	H	Q	N	E	Y	S	Y	P	Y	T		56					
	D05	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	H	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	Y	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T		57					
	D07	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	L	Q	H	Q	N	E	Y	S	Y	P	Y	T		58					
	D08	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	L	Q	Y	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T		59					
	D09	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	H	Q	N	E	Y	S	F	P	Y	T		60					
	E01	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	S	W	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	Y	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T		61						
	F09	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	H	Q	N	D	Y	S	F	P	Y	T		62						
	F10	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	S	W	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	H	Q	N	D	Y	S	F	P	Y	T		63						
	G05	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	S	W	H	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	H	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T		64					
	n.a.	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	H	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T		65						
	G09	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	S	W	H	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	V	Q	H	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T		66					
	C11	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	L	Q	H	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T		67						
	F02	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	L	Q	Y	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T		68						
	F03	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	Q	M	W	A	S	T	R	E	S	T	G	L	Q	Y	Q	N	D	Y	S	Y	P	Y	T		69					
	D07.2	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	T	G	L	Q	Y	Q	N	D	Y	S	F	P	Y	T		70						
F05	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T	W	Q	L	W	A	S	T	R	E	S	S	G	L	Q	H	Q	N	D	Y	S	F	P	Y	T		71							

도면23

항체 ID	중쇄 가변 영역	서열식별번호:	경쇄 가변 영역	서열식별번호:	생식계열의 아미노산의 수	평균 상대 친화도 vs 231-32-15 (%)
pab1964	BADD427-2616	249	BADD427-2631	435	4	95
pab1965	BADD427-2617	251	BADD427-2632	437	0	93
pab1966	BADD427-2619	254	BADD427-2634	440	4	91
pab1967	BADD427-2620	255	BADD427-2635	441	4	90
pab1968	BADD427-2621	259	BADD427-2636	444	4	84
pab1969	BADD427-2622	276	BADD427-2637	458	6	79
pab1970	BADD427-2623	277	BADD427-2638	459	4	77
pab1971	BADD427-2624	280	BADD427-2639	453	3	73
pab1972	BADD427-2625	284	BADD427-2640	463	3	72
pab1973	BADD427-2626	304	BADD427-2641	519	3	72
pab1975	BADD427-2622	276	BADD427-2634	440	8	68
pab1976	BADD427-2622	276	BADD427-2636	444	8	67
pab1977	BADD427-2622	276	BADD427-2644	453	8	66
pab1979	BADD427-2630	345	BADD427-2634	440	8	63
pab1980	BADD427-2630	345	BADD427-2636	444	8	62
pab1981	BADD427-2630	345	BADD427-2644	453	8	58
pab1983	BADD427-2616	249	BADD427-2634	440	7	16

도면24a

항제 ID	중쇄 가변 영역	서열식별번호:	경쇄 가변 영역	서열식별번호:
1	H1916A01	215	K1916A01	400
2	H1916A03	217	K1916A03	401
3	H1916A04	218	K1916A04	402
4	H1916A05	219	K1916A05	403
5	H1916A06	220	K1916A06	404
6	H1916A07	221	K1916A07	405
7	H1916A08	222	K1916A08	406
8	H1916A09	223	K1916A09	407
9	H1916A10	224	K1916A10	408
10	H1916A11	225	K1916A11	409
11	H1916A12	226	K1916A12	410
12	H1916B01	227	K1916B01	411
13	H1916B03	228	K1916B03	413
14	H1916B04	229	K1916B04	414
15	H1916B05	230	K1916B05	415
16	H1916B06	231	K1916B06	416
17	H1916B08	232	K1916B08	418
18	H1916B09	233	K1916B09	419
19	H1916B10	234	K1916B10	420
20	H1916B12	236	K1916B12	421
21	H1916C03	237	K1916C03	423
22	H1916C04	238	K1916C04	424
23	H1916C05	239	K1916C05	425
24	H1916C06	240	K1916C06	426
25	H1916C07	241	K1916C07	427
26	H1916C08	242	K1916C08	428
27	H1916C09	243	K1916C09	429
28	H1916C10	244	K1916C10	430
29	H1916C11	245	K1916C11	431
30	H1916C12	246	K1916C12	432
31	H1916D01	247	K1916D01	433
32	H1916D02	248	K1916D02	434
33	H1916D03	249	K1916D03	435
34	H1916D04	250	K1916D04	436
35	H1916D05	251	K1916D05	437
36	H1916D06	252	K1916D06	438
37	H1916D07	253	K1916D07	439
38	H1916D08	254	K1916D08	440
39	H1916D09	255	K1916D09	441
40	H1916D10	256	K1916D10	442

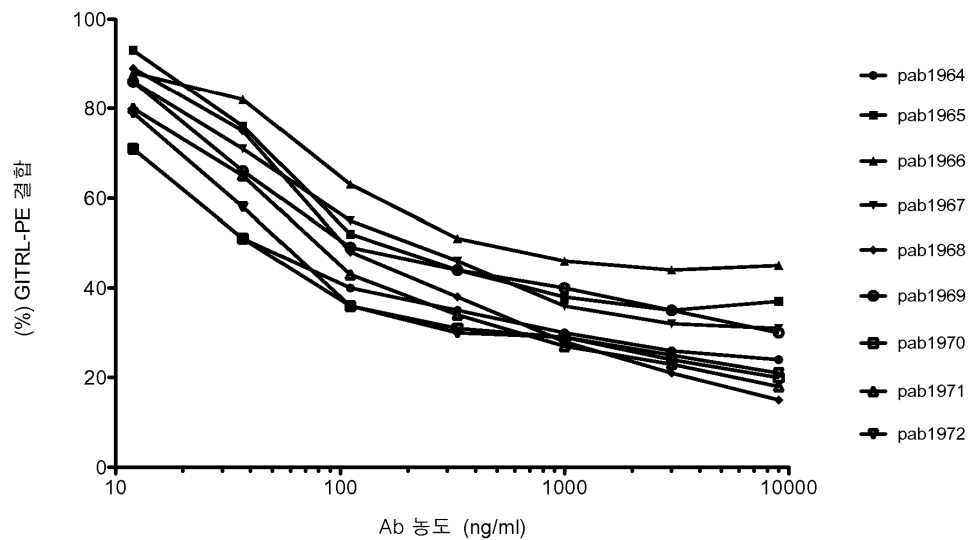
도면24b

항제 ID	중쇄 가변 영역	서열식별번호:	경쇄 가변 영역	서열식별번호:
41	H1916D12	258	K1916D12	443
42	H1916E01	259	K1916E01	444
43	H1916E03	261	K1916E03	445
44	H1916E04	262	K1916E04	446
45	H1916E05	263	K1916E05	447
46	H1916E06	264	K1916E06	448
47	H1916E08	265	K1916E08	450
48	H1916E10	267	K1916E10	451
49	H1916E11	268	K1916E11	452
50	H1916F03	270	K1916F03	454
51	H1916F04	271	K1916F04	455
52	H1916F05	272	K1916F05	456
53	H1916F06	273	K1916F06	457
54	H1916F09	276	K1916F09	458
55	H1916F10	277	K1916F10	459
56	H1916G01	280	K1916G01	460
57	H1916G02	281	K1916G02	461
58	H1916G04	283	K1916G04	462
59	H1916G05	284	K1916G05	463
60	H1916G06	285	K1916G06	464
61	H1917A02	287	K1917A02	467
62	H1917A03	288	K1917A03	468
63	H1917A05	290	K1917A05	469
64	H1917A06	291	K1917A06	470
65	H1917A09	294	K1917A09	471
66	H1917A11	296	K1917A11	472
67	H1917A12	297	K1917A12	473
68	H1917B01	298	K1917B01	474
69	H1917B02	299	K1917B02	475
70	H1917B04	301	K1917B04	476
71	H1917B07	304	K1917B07	477
72	H1917B12	305	K1917B12	481
73	H1917C01	306	K1917C01	482
74	H1917C03	308	K1917C03	483
75	H1917C09	313	K1917C09	484
76	H1917C10	314	K1917C10	485
77	H1917C11	315	K1917C11	486
78	H1917D01	316	K1917D01	488
79	H1917D04	319	K1917D04	489
80	H1917D07	320	K1917D07	490

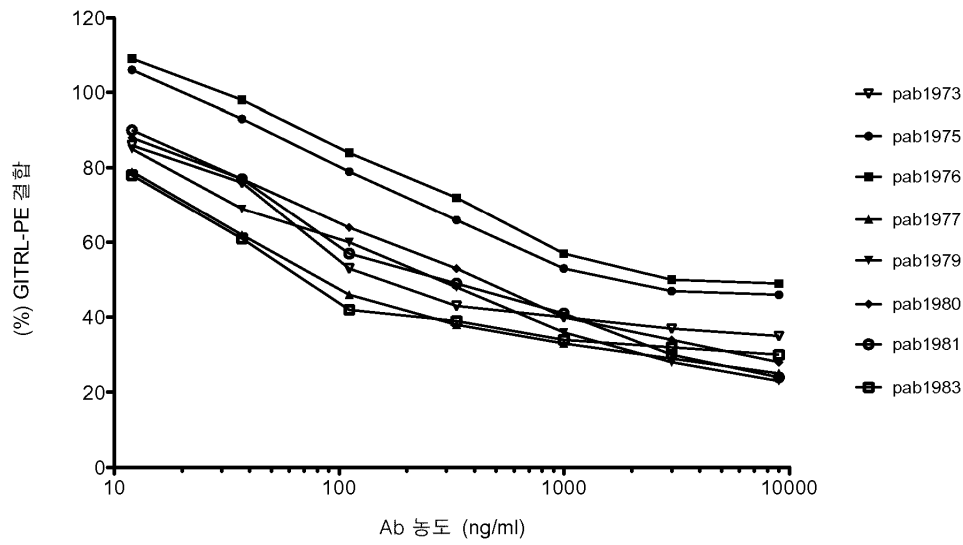
도면24c

항체 ID	중쇄 가변 영역	서열식별번호:	경쇄 가변 영역	서열식별번호:
81	H1917D09	322	K1917D09	491
82	H1917D10	323	K1917D10	492
83	H1917D11	324	K1917D11	493
84	H1917D12	325	K1917D12	494
85	H1917E02	327	K1917E02	495
86	H1917E03	328	K1917E03	496
87	H1917E08	333	K1917E08	497
88	H1917E11	336	K1917E11	498
89	H1917F01	338	K1917F01	499
90	H1917F02	339	K1917F02	500
91	H1917F03	340	K1917F03	501
92	H1917F05	342	K1917F05	502
93	H1917F06	343	K1917F06	503
94	H1917G01	350	K1917G01	504
95	H1917G05	354	K1917G05	505
96	H1917G06	355	K1917G06	506
97	H1917G07	356	K1917G07	507
98	H1917G09	358	K1917G09	508
99	H1917G10	359	K1917G10	509
100	H1917G11	360	K1917G11	510
101	H1917H01	362	K1917H01	511
102	H1917H02	363	K1917H02	512
103	H1917H04	364	K1917H04	513
104	H1917H06	365	K1917H06	515
105	H1917H07	366	K1917H07	516
106	H1917H08	367	K1917H08	517
107	H1917H09	368	K1917H09	518

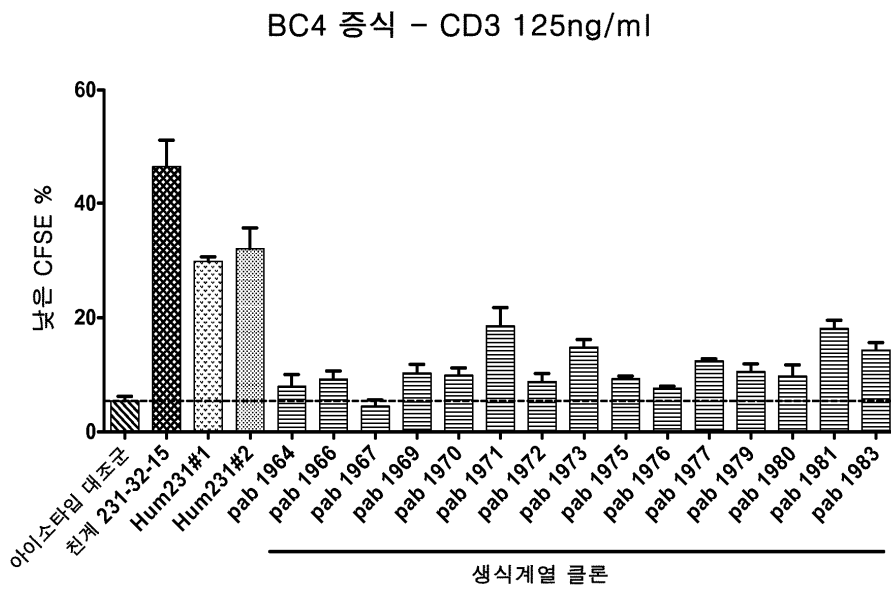
도면25a



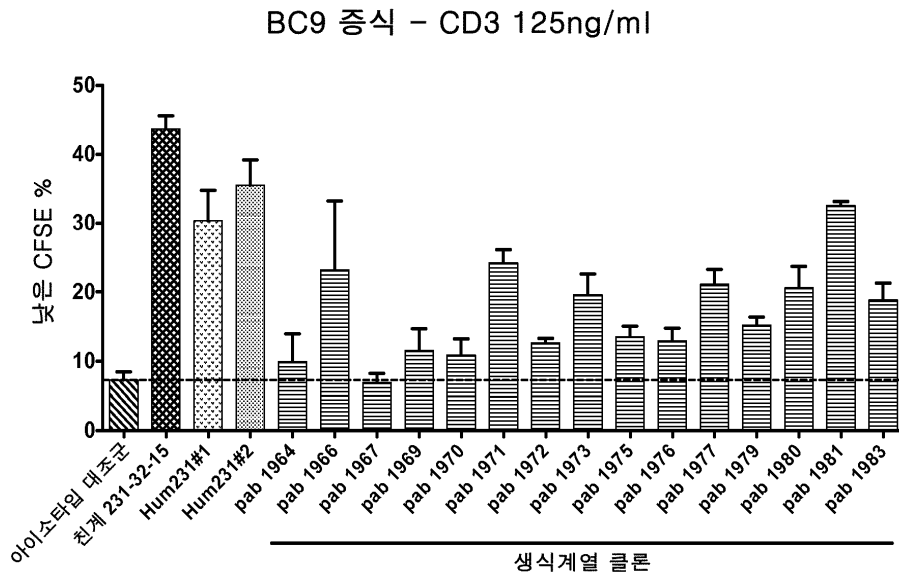
도면25b



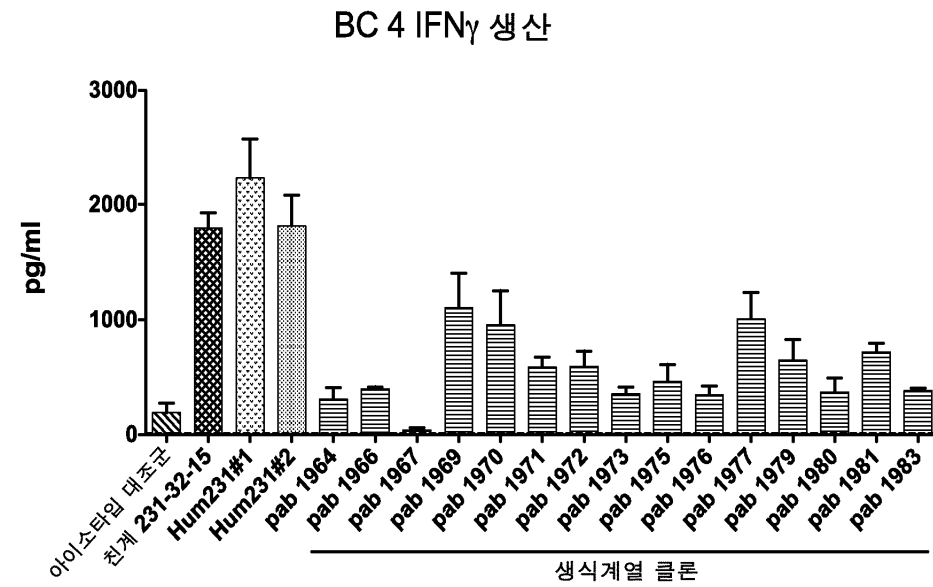
도면26a



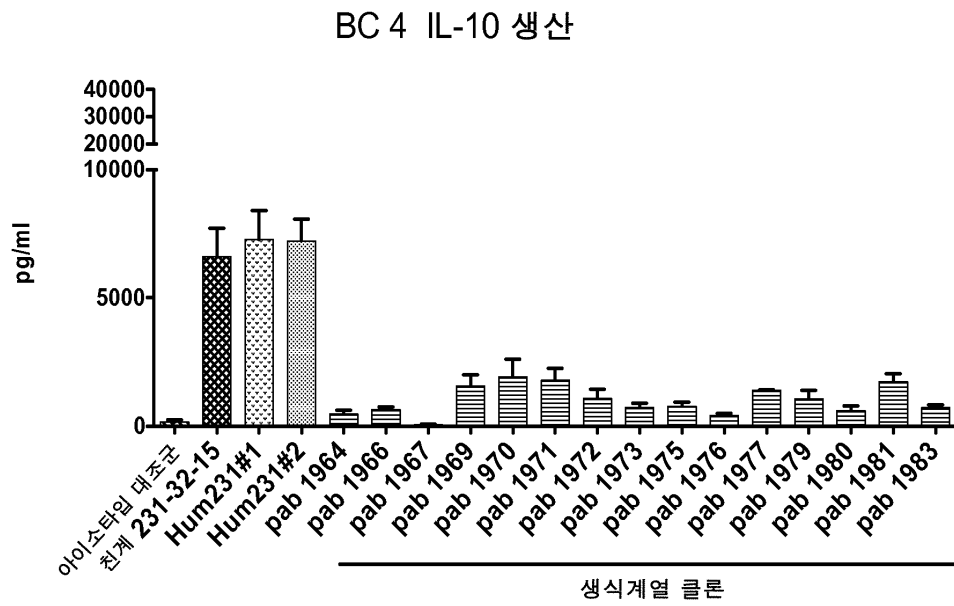
도면26b



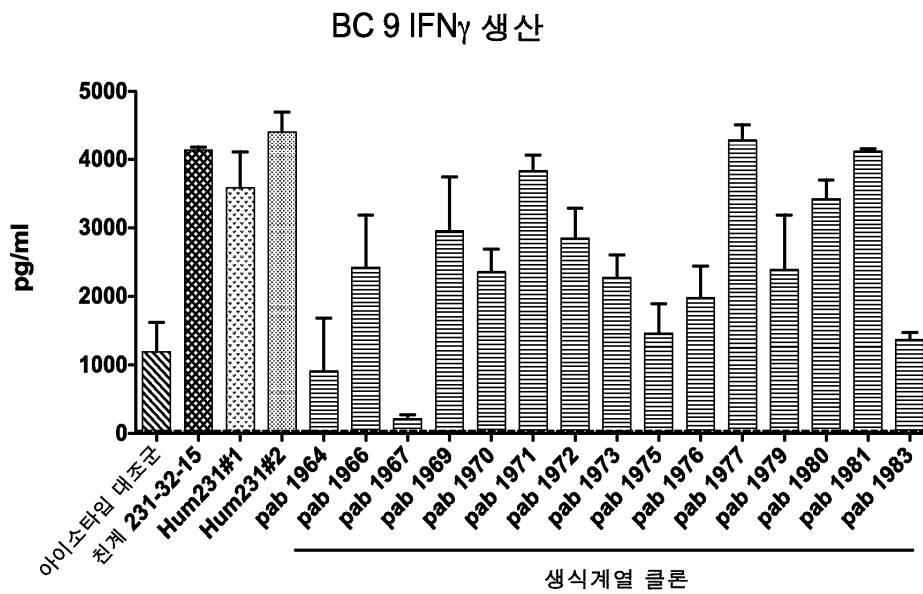
도면27a



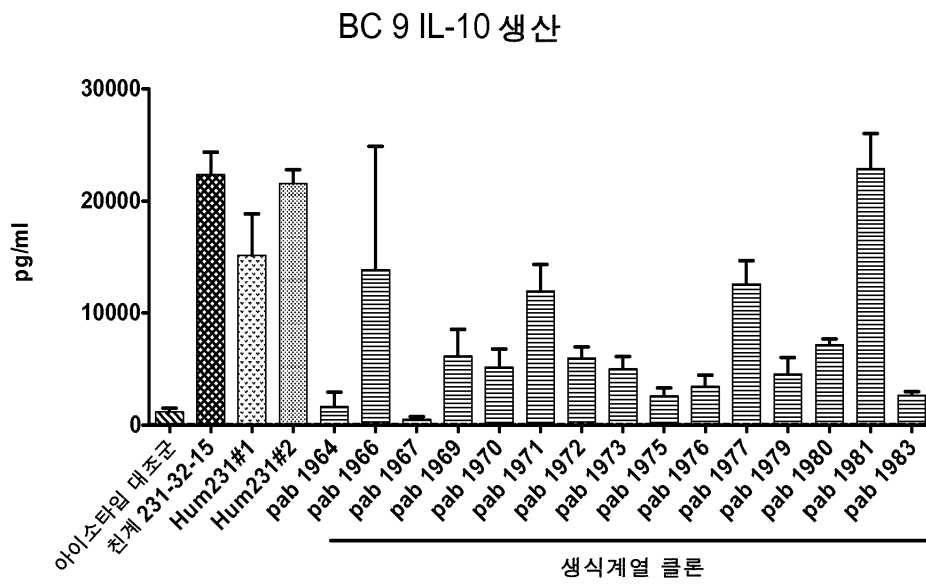
도면27b



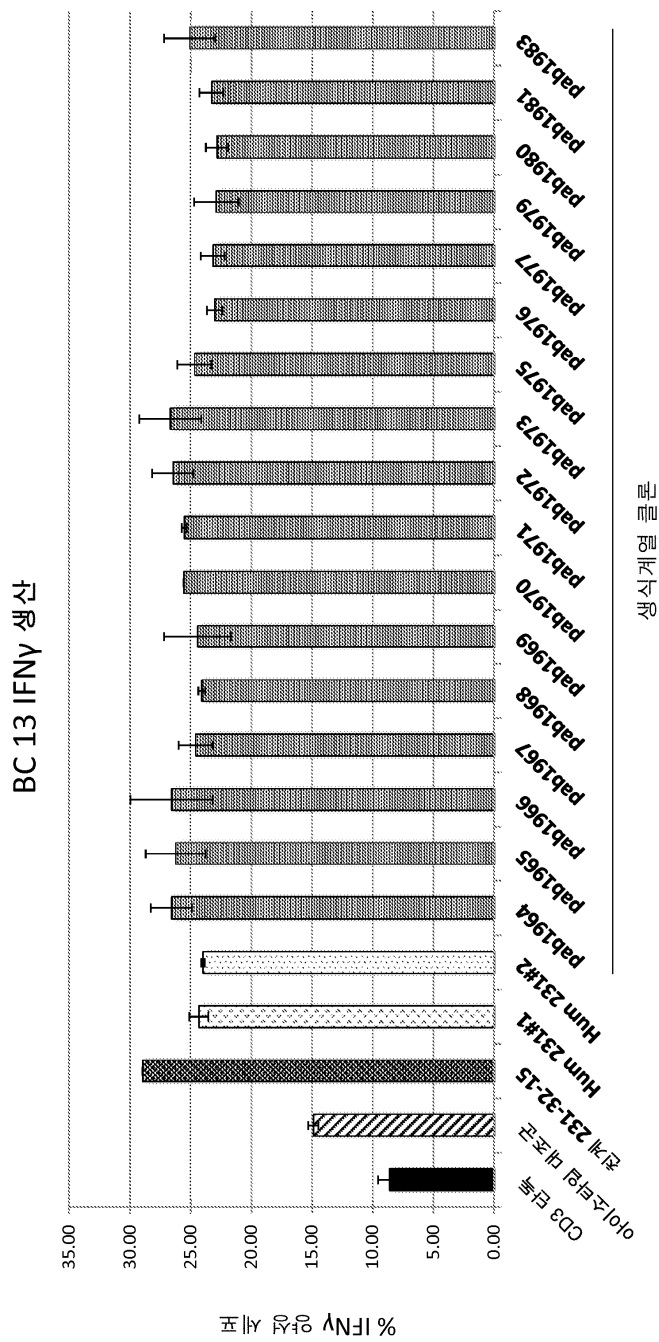
도면28a



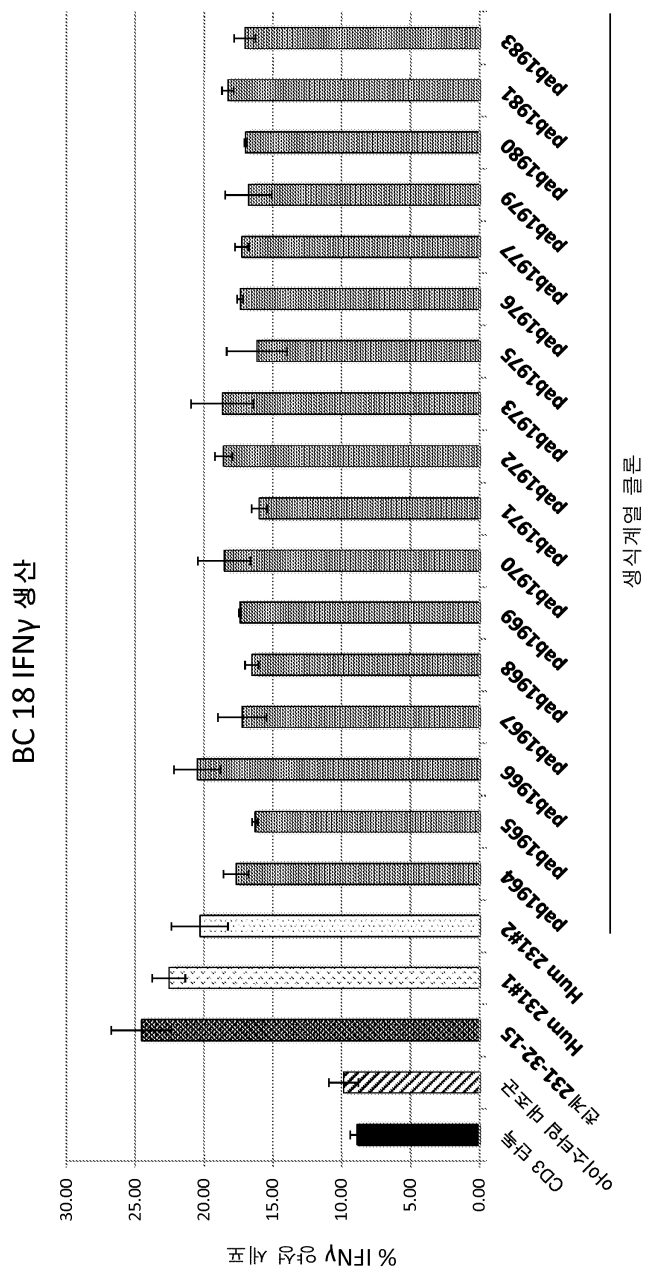
도면28b



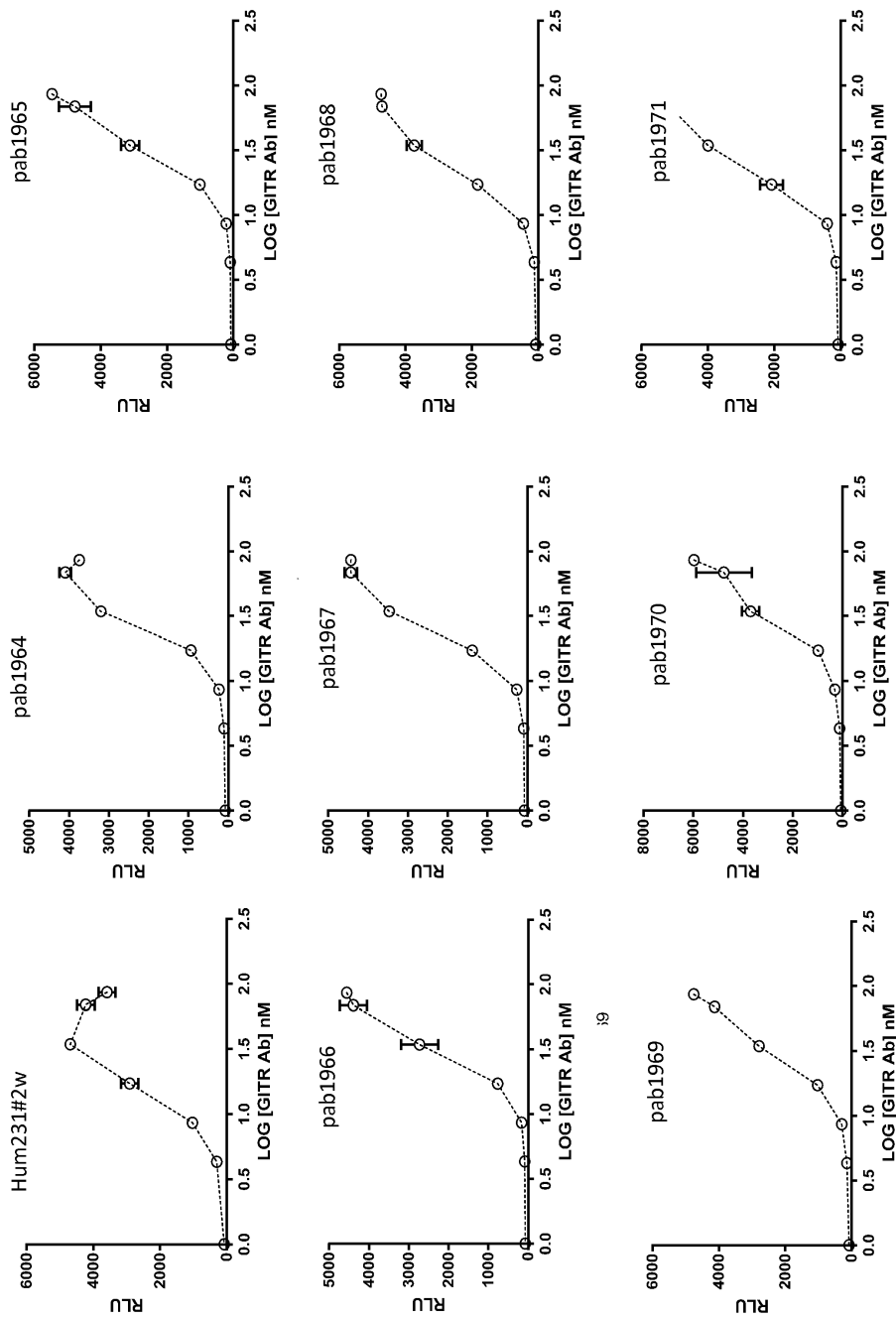
도면29a



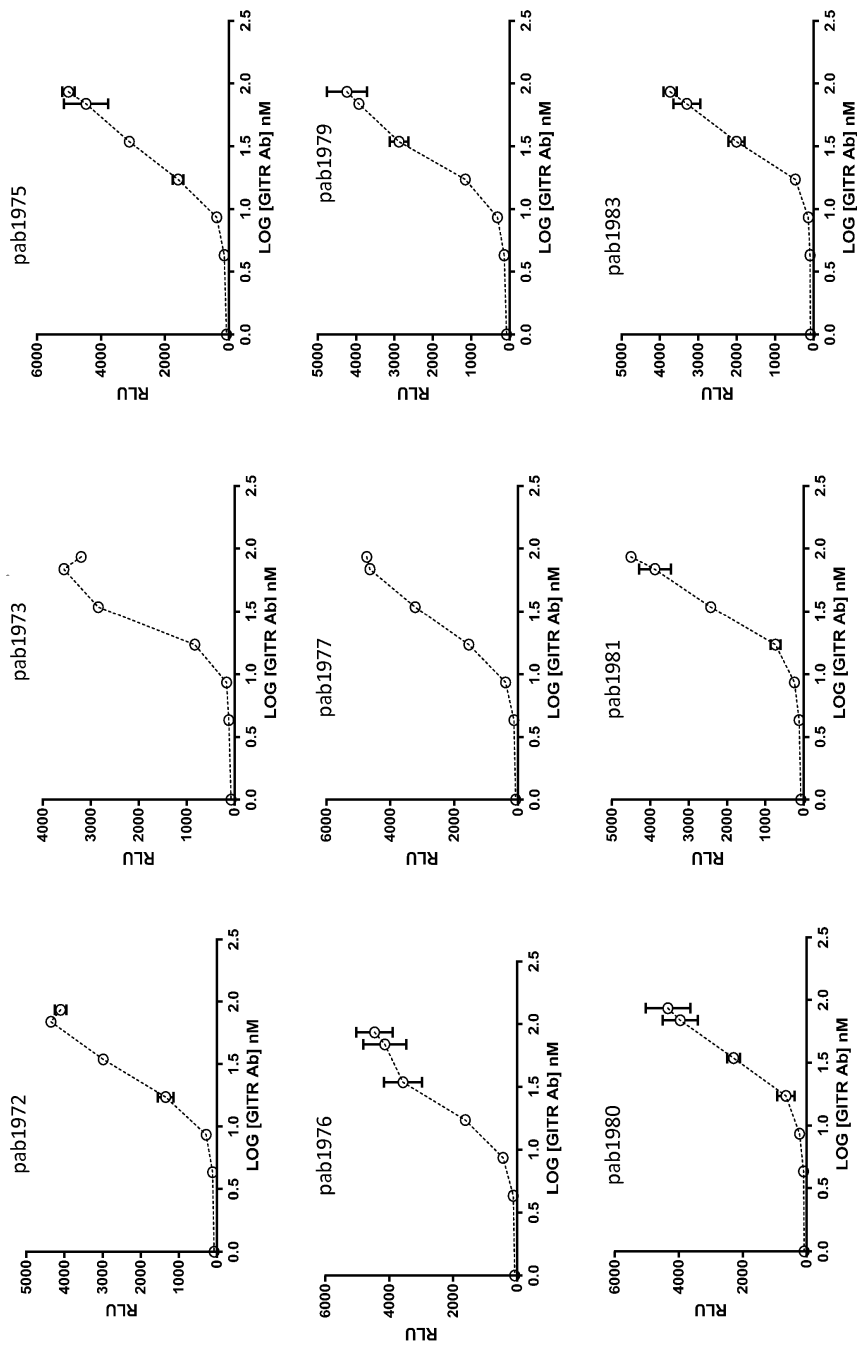
도면29b



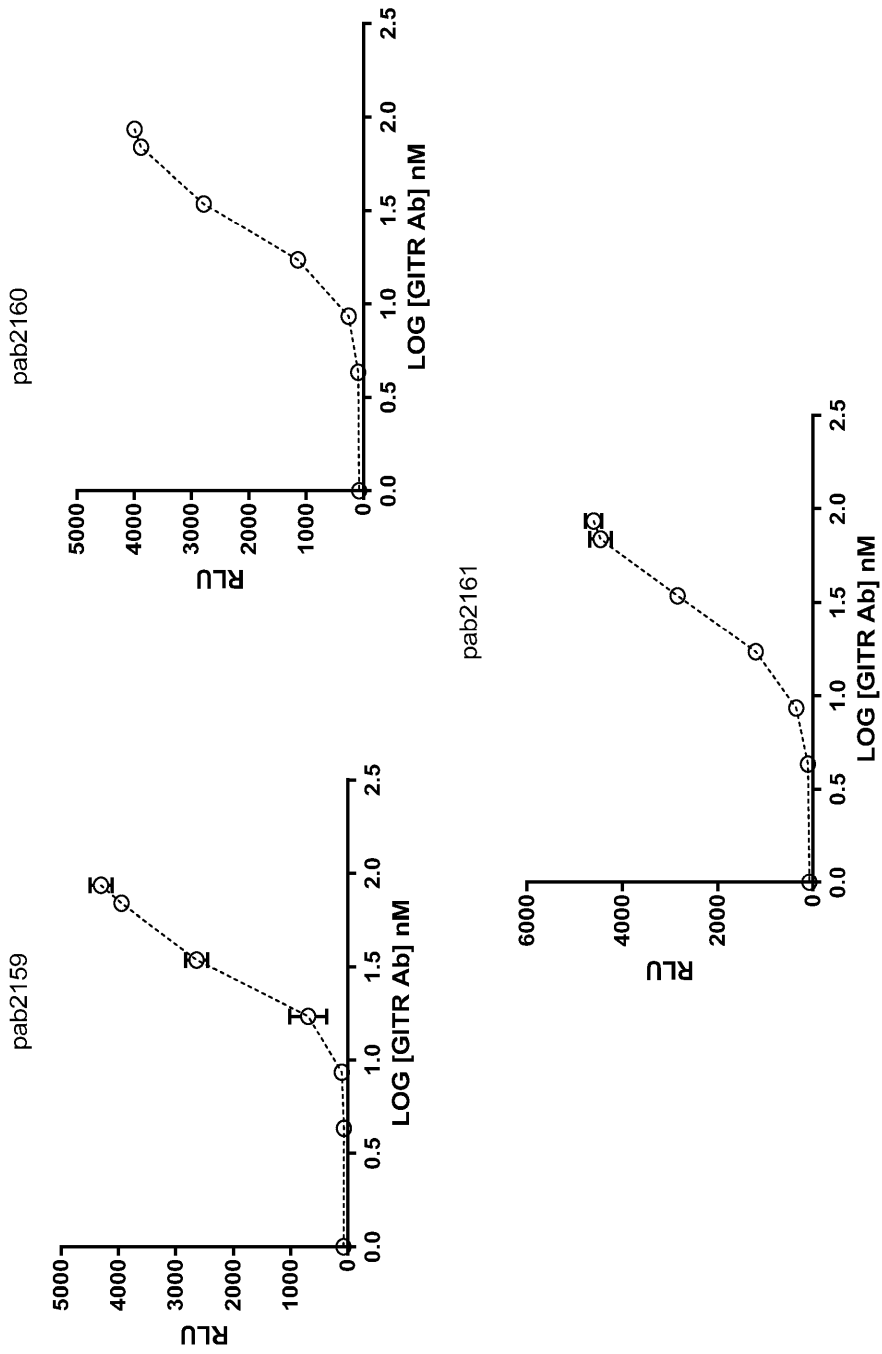
도면30a



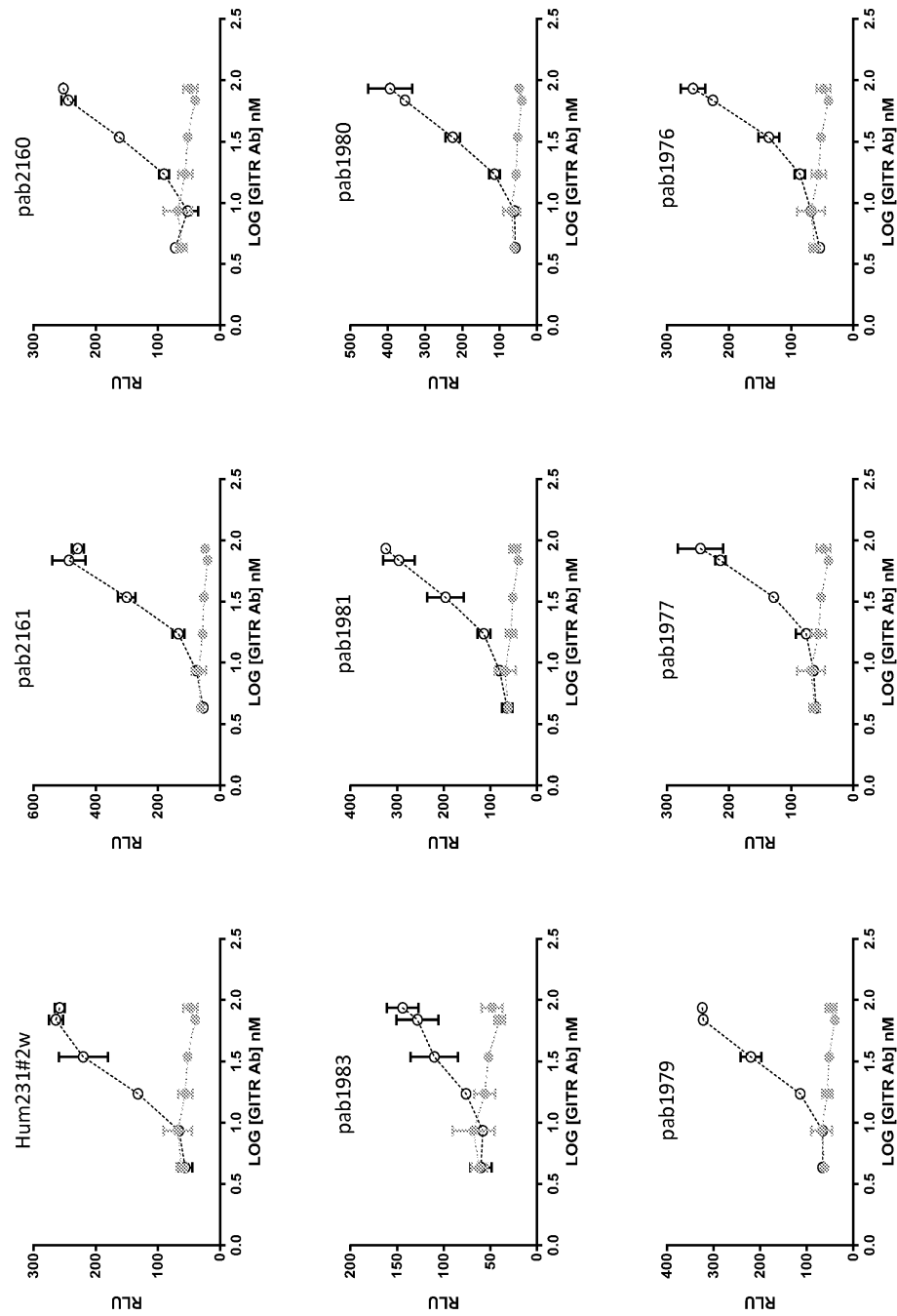
도면30b



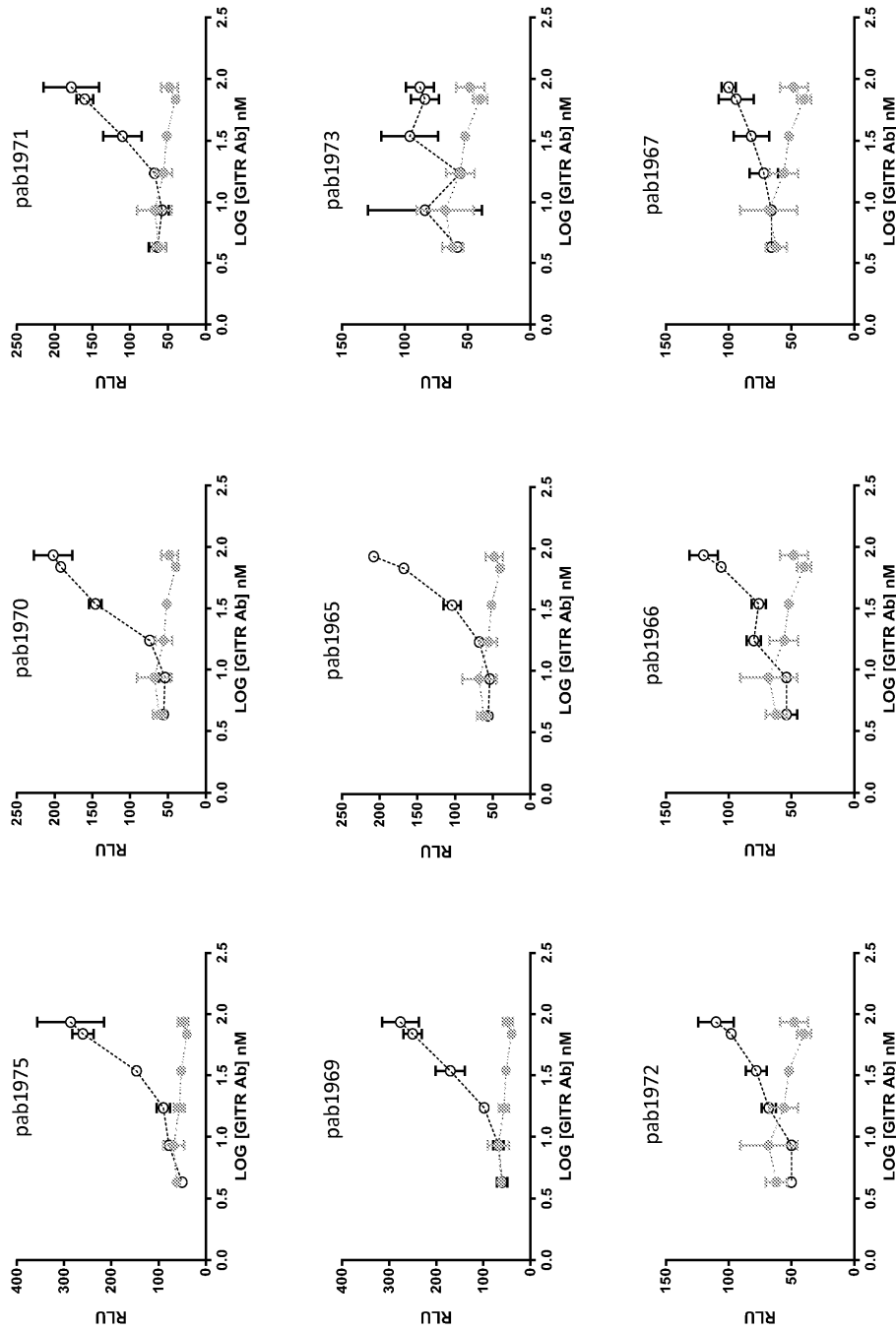
도면30c



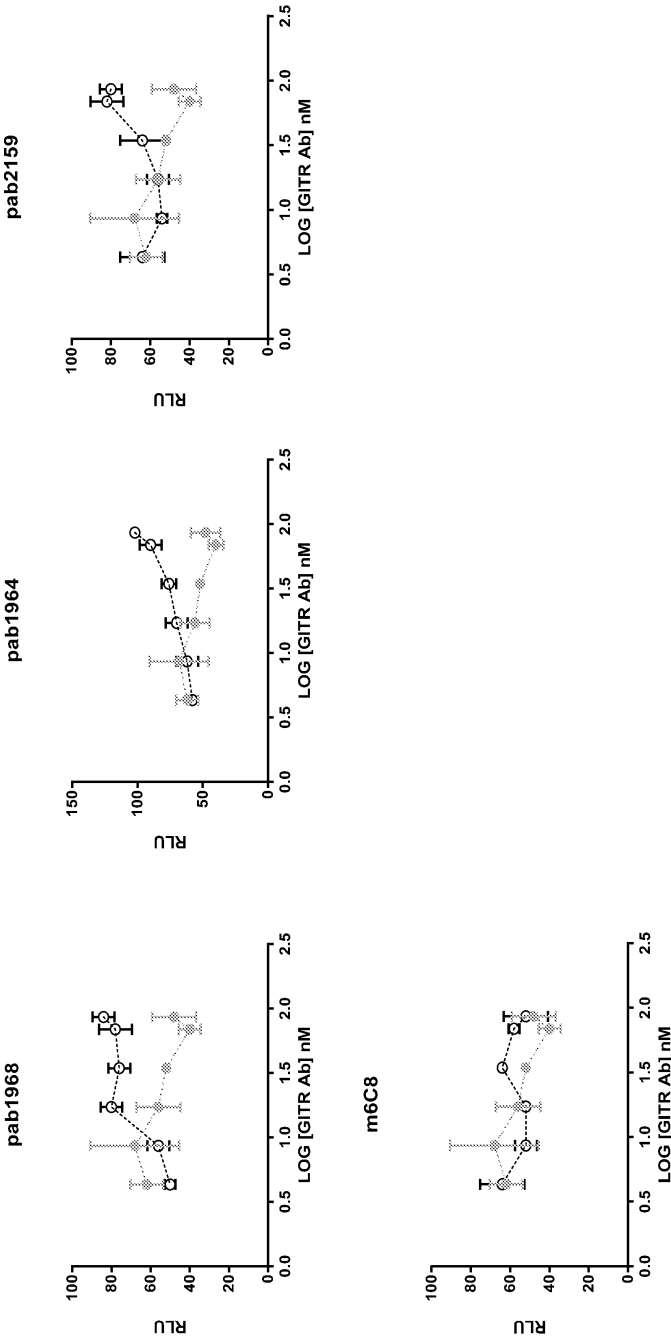
도면30d



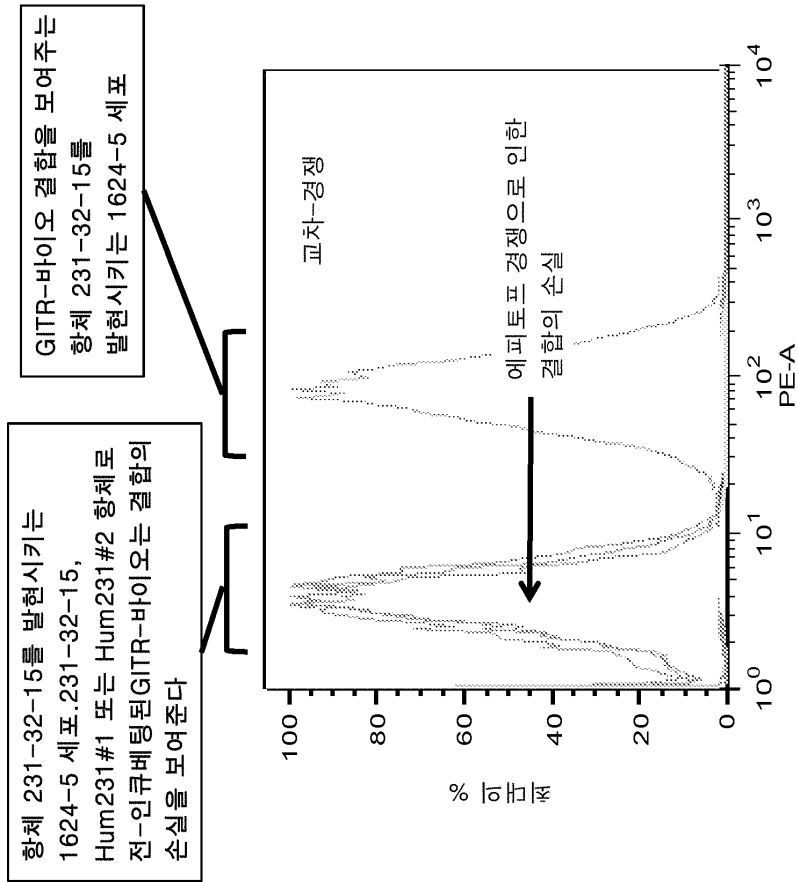
도면30e



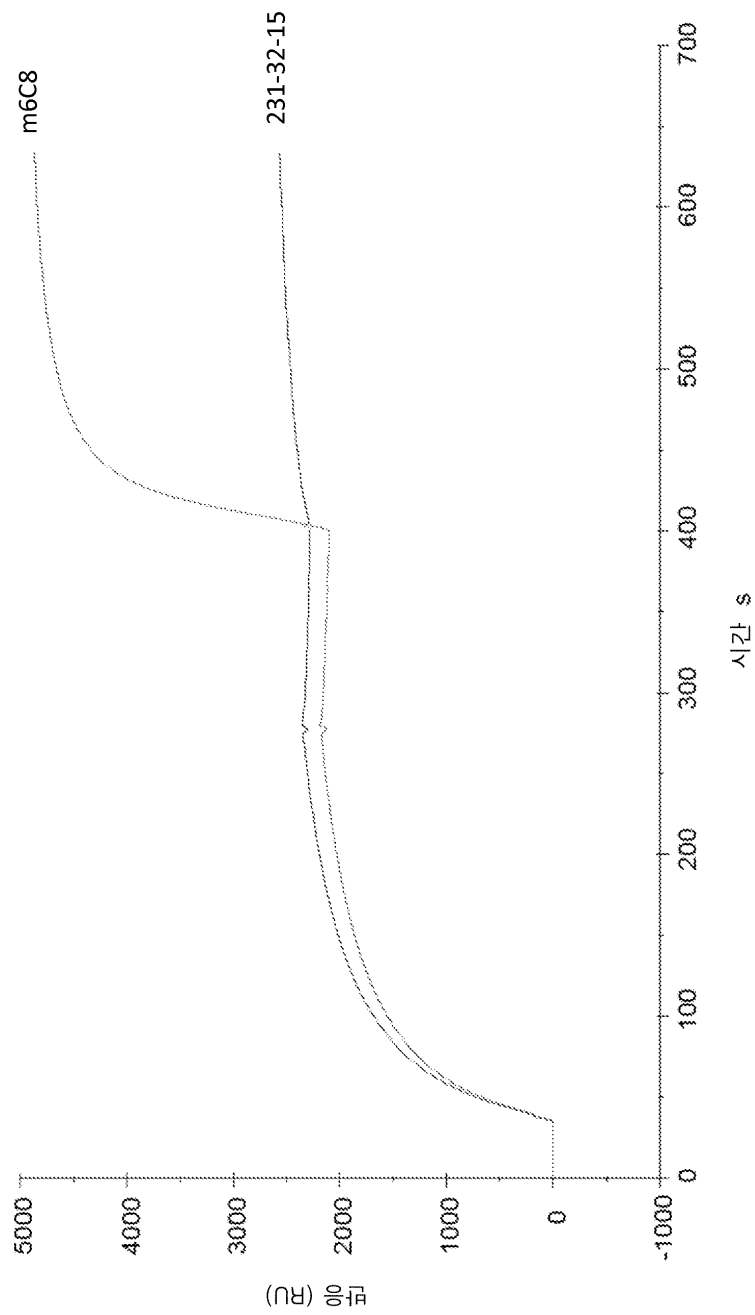
도면30f



도면31



도면32



도면33a

	10	20	30	40	50	60	70	80
MAQHGMCAFRALGIALCALSLGQRTGGPGGPGRLLLGTGTARCCRVHTTRCCRDYPBECOCSEWDCMCVQPEFHCG	+	+	+	+	+	+	+	+
MAQHGMCAFRALGIALCALSLGQRTGGPGGPGRLLLGTGTARCCRVHTTRCCRDYPBECOCSEWDCMCVQPEFHCG	+	+	+	+	+	+	+	+
hugitr								
2124B07_1155-Je curated.seq								
2124C01_1155-Je curated.seq								
2124C02_1155-Je curated.seq								
2124D03_1155-Je curated.seq								
2124A01_1155-Je curated.seq								
2124A03_1155-Je curated.seq								
2124A05_1155-Je curated.seq								
2124A11_1155-Je curated.seq								
2124A12_1155-Je curated.seq								
2124B01_1155-Je curated.seq								
2124B04_1155-Je curated.seq								
2124B12_1155-Je curated.seq								
2124C03_1155-Je curated.seq								
2124C08_1155-Je curated.seq								
2124C12_1155-Je curated.seq								
2124A02_1155-Je curated.seq								
2124A09_1155-Je curated.seq								
2124A10_1155-Je curated.seq								
2124B08_1155-Je curated.seq								
2124A04_1155-Je curated.seq								
2124A07_1155-Je curated.seq								
2124B05_1155-Je curated.seq								
2124B06_1155-Je curated.seq								
2124B09_1155-Je curated.seq								
2124D04_1155-Je curated.seq								
2124C10_1155-Je curated.seq								
2124A08_1155-Je curated.seq								
2124B02_1155-Je curated.seq								
2124B03_1155-Je curated.seq								
2124A06_1155-Je curated.seq								
2124C04_1155-Je curated.seq								
2124C09_1155-Je curated.seq								

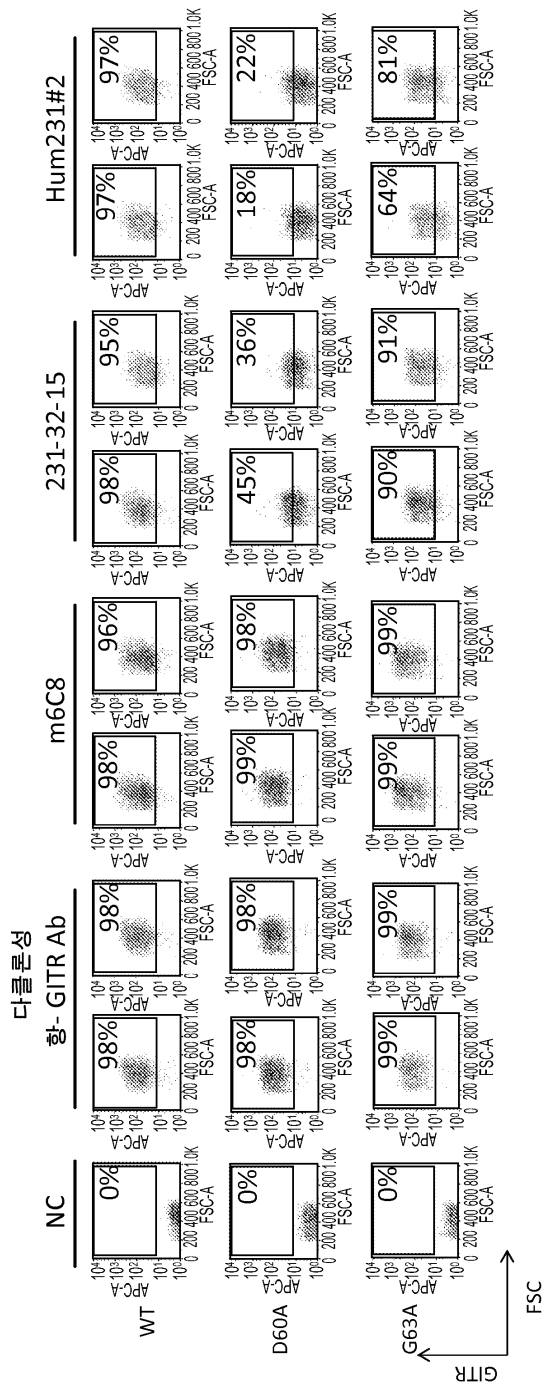
도면 33b

hcgDPCCTTCRHPCP	GGQVQSQKFS	GGFCQCIDCASG	TSGG	HGCHK	PWTDCTCG	FGLTV	FGNK	THNA	VCV	PGSP	PAEP
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
80	90	100	110	120	130	140	150	160			
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
hcgDPCCTTCRHPCP	GGQVQSQKFS	GGFCQCIDCASG	TSGG	HGCHK	PWTDCTCG	FGLTV	FGNK	THNA	VCV	PGSP	PAEP
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2124B07	1155-Je	curated.	seq								
2124C01	1155-Je	curated.	seq								
2124C02	1155-Je	curated.	seq								
2124D03	1155-Je	curated.	seq								
2124A01	1155-Je	curated.	seq								
2124A02	1155-Je	curated.	seq								
2124A05	1155-Je	curated.	seq								
2124A11	1155-Je	curated.	seq								
2124A12	1155-Je	curated.	seq								
2124B01	1155-Je	curated.	seq								
2124B04	1155-Je	curated.	seq								
2124B12	1155-Je	curated.	seq								
2124C03	1155-Je	curated.	seq								
2124C08	1155-Je	curated.	seq								
2124C12	1155-Je	curated.	seq								
2124A02	1155-Je	curated.	seq								
2124A09	1155-Je	curated.	seq								
2124A10	1155-Je	curated.	seq								
2124B08	1155-Je	curated.	seq								
2124A04	1155-Je	curated.	seq								
2124A07	1155-Je	curated.	seq								
2124B05	1155-Je	curated.	seq								
2124B06	1155-Je	curated.	seq								
2124B09	1155-Je	curated.	seq								
2124D04	1155-Je	curated.	seq								
2124C10	1155-Je	curated.	seq								
2124A08	1155-Je	curated.	seq								
2124B02	1155-Je	curated.	seq								
2124B03	1155-Je	curated.	seq								
2124A06	1155-Je	curated.	seq								
2124C04	1155-Je	curated.	seq								
2124C09	1155-Je	curated.	seq								

도면34a

돌연변이체	작제물 번호	Hum231#2	pab1967	pab1975	pab1979	m6C8
T54A	4526	+	+	+	+	+
T55A	4527	+	+	+	+	+
R56A	4528	+	+	+	+	+
C57A	4529	+	+	+	+	+
C58A	4530	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
R59A	4531	+	+	+	+	+
D60A	4532	-	+/-	+/-	+/-	+
Y61A	4533	+	+	+	+	+
P62A	4534	+	+	+	+	+
G63A	4535	+/-	+/-	+/-	+/-	+
E64A	4536	+	+	+	+	+
E65A	4537	+	+	+	+	+
C66A	4538	+	+	+	+	+
C67A	4539	+	+	+	+	+
S68A	4540	+	+	+	+	+
E69A	4541	+	+	+	+	+
W70A	4542	+	+	+	+	+
D71A	4543	+	+	+	+	+
C72A	4544	+	+	+	+	+
M73A	4545	+	+	+	+	+
C74A	4546					
V75A	4547	+	+	+	+	+
Q76A	4548	+	+	+	+	+
P28A	4595	+	+	+	+	+
T29A	4596	+	+	+	+	+
G30A	4597	+	+	+	+	+
G31A	4598	+	+	+	+	+
P32A	4599	+	+	+	+	+

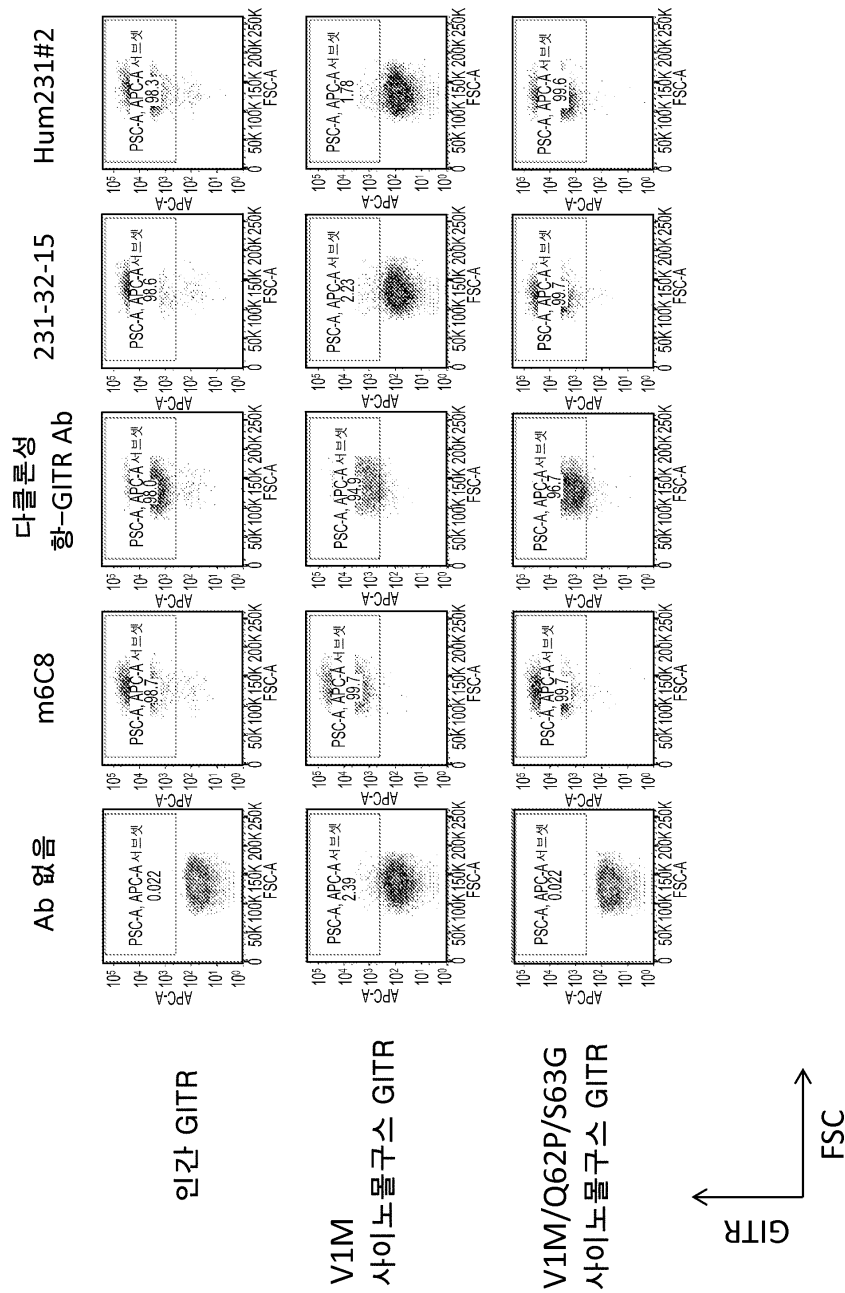
도면34b



도면35a

인간 G1R V1M/Q62P/S63G 사이노 G1R V1M 사이노 G1R	MARHGAMCAGTLCCLALLCAAASLGQRPTGGPGCGPGRLLLTGTGDARCCRVHPTRCCRDYPGECCSEWDCVCVQPEFH																80								
	10	20	30	40	50	60	70	80									80								
	MAQHGAMGAFRALCGLALLCALSLGQRPTGGPGCGPGRLLLTGTGDARCCRVHTTRCCRDYPGECCSEWDCMCVQPEFH																80								
인간 G1R V1M/Q62P/S63G 사이노 G1R V1M 사이노 G1R	..R....C..CGT..C....A.....K.....P.....V.....																80								
	90	100	110	120	130	140	150	160									80								
	..R....C..CGT..C....A.....K.....P.....Q.S.....**																80								
인간 G1R V1M/Q62P/S63G 사이노 G1R V1M 사이노 G1R	CGNPCCTTCQHHPSPSGGVQPGKFSEGFRCVDCALGTFSRGHDGHCKPWT DCTQFGFLTVPFGNKTHNAVCPGSPPA																160								
	90	100	110	120	130	140	150	160									160								
	CGDPCCTTCRHHPCPPGQGVQSGKFSGFGQIDCASGTFSGGHEGHCKPWT DCTQFGFLTVPFGNKTHNAVCPGSPPA																160								
인간 G1R V1M/Q62P/S63G 사이노 G1R V1M 사이노 G1R	..N.....Q.....S.....P.....R..V...L...R...D.....																160								
	170	180	190	200	210	220	230	240									160								
	..N.....Q.....S.....P.....R..V...L...R...D.....																160								
인간 G1R V1M/Q62P/S63G 사이노 G1R V1M 사이노 G1R	EPPGWLTIIVLLAVAAACVLLLTSAQLGLHIWQLG-----KTQLLLEVPPSTEDASSCQFPEEERGERLAEKGRLCDLW																240								
	170	180	190	200	210	220	230	240									240								
	EPLGWLTVVLLAVAAACVLLLTSAQLGLHIWQLRSQCMWPRETQLLLEVPPSTEDARSCQFPEEERGERSAEEKGRLCDLW																240								
인간 G1R V1M/Q62P/S63G 사이노 G1R V1M 사이노 G1R	..P....I.....G-----K.....S.....L.....																233								
	170	180	190	200	210	220	230	240									233								
	V-																	242							
V.																	235								
.																	234								
.																	234								

도면35b



서열 목록

- <110> 4-Antibody AG
Ludwig Institute for Cancer Research Ltd.
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
- <120> ANTI-GITR ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF
- <130> 3617.009TW02/EKS/CLD
- <150> 62/004,071
- <151> 2014-05-28
- <150> 62/161,250

<151> 2015-05-13
 <160> 1118
 <170> KoPatent In 3.0
 <210> 1
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HCDR1 library consensus
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> can be Aspartic Acid, Glutamic Acid, Glycine, or Alanine

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)
 <223> can be Alanine, Valine, Leucine, Isoleucine, Proline,
 Phenylalanine, Methionine, or Tyrosine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)
 <223> can be Tyrosine, Glycine, Asparagine, Glutamine, Serine,
 Threonine, Cysteine, Tryptophan, Phenylalanine, or Histidine
 <400> 1
 Xaa Tyr Xaa Met Xaa
 1 5
 <210> 2
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HCDR2 library consensus

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> can be Valine, Alanine, Leucine, Isoleucine, Proline,
 Phenylalanine, Methionine, or Threonine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)

<223> can be Arginine, Lysine, Histidine, Glutamine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)

<223> can be Threonine, Glycine, Asparagine, Glutamine, Serine,
Cysteine, Tryptophan, Tyrosine, Valine, Isoleucine or Proline

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)

<223> can be Tyrosine, Glycine, Asparagine, Glutamine, Serine,

Threonine, Cysteine, Tryptophan, Phenylalanine, Histidine or
Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)

<223> can be Aspartic Acid, Glutamic Acid, Glycine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)

<223> can be Valine, Alanine, Leucine, Isoleucine, Proline,
Phenylalanine, Methionine, Threonine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)

<223> can be Threonine, Glycine, Asparagine, Glutamine, Serine,
Cysteine, Tryptophan, Tyrosine, Valine, Isoleucine, Proline, or

Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)

<223> can be Asparagine, Glycine, Glutamine, Serine, Threonine,
Cysteine, Tryptophan, Tyrosine or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)

<223> can be Lysine, Arginine, Histidine, Glutamine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)

<223> can be Aspartic Acid, Glutamic Acid, Glycine, or Alanine

<400> 2

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Ser Gly Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Gln Lys Phe Xaa

1 5 10 15

Xaa

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR3 library consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)

<223> can be Phenylalanine, Alanine, Valine, Leucine, Isoleucine,
Proline, Methionine, Tyrosine, Tryptophan, Histidine or Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)

<223> can be Alanine or Aspartic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)

<223> can be Tyrosine, Glycine, Asparagine, Glutamine, Serine,
Threonine, Cysteine, Tryptophan, Phenylalanine, Histidine, or

Valine

<400> 3

Ser Gly Thr Val Arg Gly Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 library consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)

<223> can be Leucine, Alanine, Valine, Isoleucine, Proline,
Phenylalanine or Methionine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)

<223> can be Leucine, Alanine, Valine, Isoleucine, Proline,
Phenylalanine, Methionine, or Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)

<223> can be Asparagine, Glycine, Glutamine, Serine, Threonine,
Cysteine, Tryptophan, Tyrosine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)

<223> can be Serine, Glycine, Asparagine, Glutamine, Threonine,
Cysteine, Tryptophan, Tyrosine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)

<223> can be Glycine, Asparagine, Glutamine, Serine, Threonine,
Cysteine, Tryptophan, Tyrosine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)

<223> can be Asparagine, Glycine, Glutamine, Serine, Threonine,
Cysteine, Tryptophan, Tyrosine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)

<223> can be Glutamine, Glycine, Asparagine, Serine, Threonine,
Cysteine, Tryptophan, Tyrosine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)

<223> can be Asparagine, Glycine, Glutamine, Serine, Threonine,
Cysteine, Tryptophan, Tyrosine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)

<223> can be Threonine, Glycine, Asparagine, Glutamine, Serine,
Cysteine, Tryptophan, Tyrosine, Valine, Isoleucine or Alanine

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Tyr Leu

1 5 10 15

Xaa

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR2 library consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> can be Tryptophan, Glycine, Asparagine, Glutamine, Serine,

Threonine, Cysteine, Tyrosine, Phenylalanine, Histidine, or
Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)

<223> can be Glutamic Acid, Aspartic Acid, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)

<223> can be Serine, Glycine, Asparagine, Glutamine, Threonine,
Cysteine, Tryptophan, Tyrosine or Alanine

<400> 5

Xaa Ala Ser Thr Arg Xaa Xaa

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> LCDR3 library consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> can be Asparagine, Glycine, Glutamine, Serine, Threonine,

Cysteine, Tryptophan, or Tyrosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)

<223> can be Aspartic Acid, Glutamic Acid, or Tyrosine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)

<223> can be Serine, Glycine, Asparagine, Glutamine, Threonine, Cysteine, Tryptophan, Tyrosine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)

<223> can be Tyrosine, Glycine, Asparagine, Glutamine, Serine, Threonine, Cysteine, Tryptophan, Phenylalanine, Histidine, Leucine, or Alanine

<400> 6

Gln Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Thr

1 5

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 library consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> can be Aspartic Acid, Glutamic Acid, or Glycine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)

<223> can be Alanine or Valine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)

<223> can be Tyrosine or Histidine

<400> 7

Xaa Tyr Xaa Met Xaa

1 5

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 library consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> can be Valine or Leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)

<223> can be Arginine, Lysine, or Glutamine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)

<223> can be Tyrosine or Phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)

<223> can be Aspartic Acid, Glutamic Acid, or Glycine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)

<223> can be Valine or Leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)

<223> can be Threonine or Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)

<223> can be Lysine, Arginine, or Glutamine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)

<223> can be Aspartic Acid, Glutamic Acid, or Glycine

<400> 8

Xaa Ile Xaa Thr Xaa Ser Gly Xaa Xaa Xaa Tyr Asn Gln Lys Phe Xaa

1 5 10 15

Xaa

<210> 9
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HCDR3 library consensus
 <400> 9

Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr

1 5

<210> 10
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> LCDR1 library consensus
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)
 <223> can be Glycine or Serine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)

<223> can be Threonine or Serine

<400> 10

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Xaa Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Xaa

<210> 11
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> LCDR2 library consensus
 <400> 11

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 12

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> LCDR3 library consensus
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)
 <223> can be Aspartic Acid or Glutamic Acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)
 <223> can be Tyrosine, Phenylalanine or Serine
 <400> 12

Gln Asn Xaa Tyr Ser Xaa Pro Tyr Thr

1 5
 <210> 13
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HCDR1
 <400> 13

Asp Tyr Ala Met Tyr

1 5
 <210> 14
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HCDR2
 <400> 14

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15
 Asp

<210> 15
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HCDR3
 <400> 15
 Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr

1 5
 <210> 16

<211> 17
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> LCDR1

<400> 16
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15

Thr

<210> 17
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> LCDR2

<400> 17
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> LCDR3

<400> 18
 Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 19
 <211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HCDR1 from GL variants
 <400> 19
 Gly Tyr Ala Met Tyr

1 5
 <210> 20
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HCDR1 from GL variants
 <400> 20
 Gly Tyr Ala Met His

1 5
 <210> 21
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HCDR1 from GL variants
 <400> 21
 Asp Tyr Ala Met Tyr

1 5
 <210> 22
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HCDR1 from GL variants
 <400> 22
 Glu Tyr Ala Met His

1 5
 <210> 23
 <211> 5
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 from GL variants

<400> 23

Glu Tyr Ala Met Tyr

1 5

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 from GL variants

<400> 24

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> HCDR2 from GL variants

<400> 25

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 from GL variants

<400> 26

Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 27
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 from GL variants

<400> 27
 Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15
 Glu

<210> 28
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 from GL variants

<400> 28
 Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Asp

<210> 29
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 from GL variants

<400> 29
 Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 30
 <211> 17

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HCDR2 from GL variants
 <400> 30
 Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15
 Gly

<210> 31
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 from GL variants
 <400> 31
 Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15
 Asp

<210> 32
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HCDR2 from GL variants
 <400> 32
 Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
 1 5 10 15
 Gly

<210> 33
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 from GL variants

<400> 33

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Glu

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR3 from GL variants

<400> 34

Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr

1 5

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 from GL variants

<400> 35

Asp Tyr Val Met Tyr

1 5

<210> 36

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 6xHis tag

<400> 36

His His His His His His

1 5

<210> 37

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> hum231-32-15VH

<400> 37
 Ala Gly Asp Tyr Ala Met Tyr Leu Ile Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly
 1 5 10 15
 Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Ala Lys
 20 25

<210> 38
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Design of ML38
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> can be Ala or Thr
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)
 <223> can be Gly or Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)
 <223> can be Asp, Glu or Gly
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)
 <223> can be Ala or Val
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)
 <223> can be Tyr or His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)
 <223> can be Leu or Met
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)
 <223> can be Ile or Met
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)

<223> can be Val or Leu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)
 <223> can be Arg, Lys or Gln
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (14)
 <223> can be Tyr or Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)
 <223> can be Asp, Glu or Gly
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (18)
 <223> can be Val or Leu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222>
 > (19)
 <223> can be Thr or Ser
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (25)
 <223> can be Lys, Arg or Gln
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (26)
 <223> can be Asp, Glu or Gly
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (27)
 <223> can be Ala or Val
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (28)
 <223> can be Lys or Thr
 <400> 38
 Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Met Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Thr Xaa Ser Gly
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Tyr Asn Gln Lys Phe Xaa Xaa Xaa Xaa

<210> 39
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> D03
 <400> 39
 Ala Ala Gly Tyr Ala Met Tyr Met Ile Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly
 1 5 10 15

Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Val Thr
 20 25

<210> 40
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> D05
 <400> 40
 Ala Gly Gly Tyr Ala Met Tyr Met Ile Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly

1 5 10 15
 Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Gly Val Thr
 20 25

<210> 41
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> D07
 <400> 41
 Thr Gly Glu Tyr Ala Met Tyr Met Ile Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly
 1 5 10 15

Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Val Thr
 20 25

<210> 42

<

211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> D08

<400> 42

Thr Gly Gly Tyr Ala Met Tyr Leu Ile Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly

1 5 10 15

Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Gly Val Lys

20 25

<210> 43

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> D09

<400> 43

Ala Gly Gly Tyr Ala Met His Leu Met Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly

1 5 10 15

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

20 25

<210> 44

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> E01

<400> 44

Thr Ala Asp Tyr Ala Met Tyr Leu Ile Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly

1 5 10 15

Asp Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Asp Val Thr

20 25

<210> 45

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> F09

<400> 45

Ala Ala Glu Tyr Ala Met His Leu Met Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly

1 5 10 15

Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Ala Thr

20 25

<210> 46

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> F10

<400> 46

Thr Ala Asp Tyr Ala Met Tyr Leu Ile Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly

1 5 10 15

Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Val Thr

20 25

<210> 47

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> G01

<400> 47

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

1 5 10 15

Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Gly Val Thr

20 25

<210> 48

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> G05

<400> 48

Ala Ala Glu Tyr Ala Met Tyr Leu Met Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly

1 5 10 15

Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Asp Val Lys

20 25

<210> 49

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> B07

<400> 49

Ala Ala Gly Tyr Ala Met Tyr Met Met Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly

1 5 10 15

Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg Gly Ala Thr

20 25

<210> 50

<

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C03

<400> 50

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

1 5 10 15

Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Ala Thr

20 25

<210> 51

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> F07

<400> 51

Thr Gly Asp Tyr Ala Met Tyr Leu Ile Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly

1 5 10 15

Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Glu Val Ala

20 25

<210> 52

<211> 28

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> D11
 <400> 52
 Thr Ala Glu Tyr Ala Met Tyr Met Ile Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Glu Val Lys
 20 25

<210> 53
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

><223> Variant F08
 <400> 53
 Ala Ala Glu Tyr Ala Met His Leu Met Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Glu Val Thr
 20 25

<210> 54
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> hum231-32-15VK

<400> 54
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Leu Gln
 20 25 30
 His Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
 35 40

<210> 55
 <211> 42
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Design of ML39
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)
 <223> Gly or Ser
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)
 <223> Thr or Ser
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (19)
 <223> Gln or His

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (21)
 <223> Leu or Met
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (29)
 <223> Ser or Thr
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (31)
 <223> Leu or Val
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (33)
 <223> His or Tyr
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (36)
 <223> Asp or Glu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (39)
 <223> Tyr, Phe or Ser
 <400> 55

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Xaa Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Xaa Trp Xaa Gln Xaa Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Xaa Gly Xaa Gln

20 25 30

Xaa Gln Asn Xaa Tyr Ser Xaa Pro Tyr Thr

35 40

<210> 56

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> D03

<400> 56

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

His Gln Asn Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

35 40

<210> 57

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> D05

<400> 57

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

35 40

<210> 58

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> D07

<400> 58

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15
 Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Leu Gln
 20 25 30
 His Gln Asn Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
 35 40
 <210> 59
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> D08

<400> 59

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15
 Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Leu Gln
 20 25 30
 Tyr Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
 35 40
 <210> 60
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> D09

<400> 60

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15
 Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Val Gln
 20 25 30
 His Gln Asn Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
 35 40
 <210> 61
 <211> 42
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> E01

<400> 61

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ser Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Leu Gln

20 25 30

Tyr Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

35 40

<210> 62

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> F09

<400> 62

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Val Gln

20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr

35 40

<210> 63

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> F10

<400> 63

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ser Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Val Gln

20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr

35 40

<210> 64

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> G05

<400> 64

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

35 40

<210> 65

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> n/a

<400>

> 65

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Val Gln

20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

35 40

<210> 66

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> G09

<400> 66

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ser Trp His Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Val Gln
20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 67

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C11

<400> 67

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ser Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Leu Gln
20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 68

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> F02

<400> 68

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Leu Gln
20 25 30

Tyr Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
35 40

<210> 69

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> F03

<400> 69

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Met Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Leu Gln

20 25 30

Tyr Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

35 40

<210> 70

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> D07

<400> 70

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Thr Gly Leu Gln

20 25 30

Tyr Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr

35 40

<210> 71

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variant F05

<400> 71

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr Trp Gln Gln Leu Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Ser Gly Leu Gln

20 25 30

His Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr

35 40

<210> 72

<211> 4

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Epitope
 <400> 72
 Asp Tyr Pro Gly
 1
 <210> 73
 <400>
 > 73
 000
 <210> 74
 <400> 74
 000
 <210> 75
 <400> 75
 000
 <210> 76
 <400> 76
 000
 <210> 77
 <400> 77
 000
 <210> 78
 <400> 78
 000
 <210> 79
 <400> 79
 000
 <210> 80
 <400> 80
 000
 <210> 81
 <400> 81
 000
 <210> 82

<400> 82
 000
 <210> 83
 <400> 83
 000
 <210> 84
 <400> 84
 000
 <210> 85
 <400> 85
 000
 <210> 86
 <400> 86
 000
 <210> 87
 <400> 87
 000
 <210> 88
 <400> 88

 000
 <210> 89
 <400> 89
 000
 <210> 90
 <400> 90
 000
 <210> 91
 <400> 91
 000
 <210> 92
 <400> 92
 000
 <210> 93
 <400> 93

000

<210> 94

<400> 94

000

<210> 95

<400> 95

000

<210> 96

<400> 96

000

<210> 97

<400> 97

000

<210> 98

<400> 98

000

<210> 99

<400> 99

000

<210> 100

<400> 100

000

<210> 101

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 from GL variants

<400> 101

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1

5

10

15

Ser

<210> 102

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 from GL variants

<400> 102

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 from GL variants

<400> 103

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 from GL variants

<400> 104

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ser

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR2 from GL variants

<400> 105
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 <210> 106
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> LCDR3 from GL variants
 <400> 106
 Gln Asn Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 107
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> LCDR3 from GL variants
 <400> 107
 Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 108
 <211> 9
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> LCDR3 from GL variants
 <400> 108
 Gln Asn Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 109
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> LCDR3 from GL variants
 <400> 109
 Gln Asn Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 110

<400> 110

000

<210> 111

<400> 111

000

<210> 112

<400> 112

000

<210> 113

<400> 113

000

<210> 114

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 114

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 115

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Glu

<210>

> 116

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1

<400> 116

Gly Tyr Val Met Tyr

1 5

<210> 117

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1

<400> 117

Asp Tyr Ala Met His

1 5

<210> 118

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1

<400> 118

Glu Tyr Val Met His

1 5

<210> 119

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1

<400> 119

Gly Tyr Val Met His

1 5

<210> 120

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 120

Ile Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 121

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 121

Leu Ile Gln Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 122

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 122

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

1 5 10 15

Gly

<210> 123

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 123

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 124

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 125

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 125

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 126

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 126

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 127

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 127

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 128

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 128

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 129

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 129

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 130

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 131

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 131

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 132

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 132

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 133

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 133

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 134

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> HCDR2

<400> 134

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Glu

<210> 135

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 135

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 136

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 136

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 137

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 137

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 138

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 138

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 139

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 140

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 140

Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 141

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 141

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

1 5 10 15

Glu

<210> 142

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 142

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 143

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 143

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 144

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 144

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 145

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 145

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 146

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 146

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 147

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 147

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 148

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 148

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 149

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 149

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Glu

<210> 150

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 150

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 151

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 151

Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 152

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 152

Val Ile Lys Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Glu

<210> 153

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 153

Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 154

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 154

Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 155

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> HCDR2

<400> 155

Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 156

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 156

Val Ile Gln Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 157

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 157

Val Ile Gln Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 158

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 158

Val Ile Gln Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 159

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 159

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 160

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Glu

<210> 161

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 161

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 162

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 162

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 163

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 163

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 164

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 164

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 165

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 165

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 166

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 166

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Glu

<210> 167

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 167

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 168

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 168

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 169

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 169

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 170

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 170

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 171

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 171

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 172

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 172

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 173

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 173

Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 174

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 174

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 175

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 176

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> HCDR2

<400> 176

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 177

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 177

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 178

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 178

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 179

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 179

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 180

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 180

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 181

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 181

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Glu

<210> 182

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 182

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 183

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 183

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 184

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 184

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 185

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 185

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 186

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 186

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 187

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 187

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 188

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 188

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 189

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR3

<400> 189

Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Asp

1 5

<210> 190

<400> 190

000

<210> 191

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> LCDR3
 <400> 191

Gln Asn Asp His Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR3

<400> 192

Gln Asn Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 193

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR3

<400> 193

Gln Asn Glu Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 194

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2

<400> 194

Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 195

<400> 195

000

<210> 196

<400> 196

000

<210> 197

<400> 197

000

<210> 198

<400> 198

000

<210> 199

<400> 199

000

<210> 200

<400> 200

000

<210> 201

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mouse VH

<400> 201

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ala Arg Leu Ser Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 202

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mouse VL

<400> 202

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Ile Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 203

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized VH consensus sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)

<223> can be Aspartic Acid, Glutamic Acid, or Glycine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)

<223> can be Alanine or Valine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)

<223> can be Tyrosine or Histidine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (50)

<223> can be Valine or Leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (52)

<223> can be Arginine, Lysine, or Glutamine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (54)

<223> can be Tyrosine or Phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (57)

<223> can be Aspartic Acid, Glutamic Acid, or Glycine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (58)

<223> can be Valine or Leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (59)

<223> can be Threonine or Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (65)

<223> can be Lysine, Arginine or Glutamine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (66)

<223> can be Aspartic Acid, Glutamic Acid, or Glycine

<400> 203

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr
20 25 30
Xaa Met Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Xaa Ile Xaa Thr Xaa Ser Gly Xaa Xaa Xaa Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Xaa Xaa Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 204

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized VK A1 consensus seq

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)

<223> can be Leucine or Valine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)

<223> can be Leucine, Isoleucine, Serine or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)

<223> can be Asparagine, Glutamine, Serine or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (32)

<223> can be Serine, Threonine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (34)

<223> can be Asparagine or Glutamine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (37)

<223> can be Asparagine or Glutamine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)

<223> can be Threonine, Serine or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (56)

<223> can be Tryptophan, Tyrosine, Phenylalanine, Glycine or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (61)

<223> can be Glutamic Acid or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (62)

<223> can be Serine, Threonine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (96)

<223> can be Asparagine or Glutamine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (99)

<223> can be Serine, Threonine, or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (100)

<223> can be Tyrosine, Phenylalanine, Leucine, or Alanine

<400> 204

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Gly Xaa Gln Lys Xaa Tyr Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Xaa Ala Ser Thr Arg Xaa Xaa Gly Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 205

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized VK A2 consensus seq

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)

<223> can be Glycine or Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)

<223> can be Threonine or Serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (97)

<223> can be Aspartic Acid or Glutamic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (100)

<223> can be Tyrosine, Phenylalanine, or Serine

<400> 205

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

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

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

<210> 206

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized Version VH

<400> 206

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 207

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized Version VK A1

<400> 207

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

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

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

Lys

<210> 208

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized Version VK A2

<400> 208

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 209

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized Version VH A

<400> 209

atggattgga cctggcggat cctgttcctg gtggccgctg ctacaggcgc ccattctcag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaaccag ggcgcagcgt gaaggtgtcc 120

tgcaagggca gcggtctacac attcaccgac tacgcatgt actgggtgcg acaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat cggcgtgatc agaacctaca gcggcgacgt gacctacaac 240

cagaagtcca aggacagagc caccatgacc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacatg 300

gaactgagca gactgagaag cgacgacacc gccgtgtact actgcgcaa gtctggcaca 360

gtgcggggct tcgcttactg gggccagggc aactcgtga ccgtgtcgag c 411

<210> 210

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized Version VK A1

<400> 210

atggaaaccc ctgccagct gctgttcctg ctgctgctgt ggctgcctga caccaccggc 60

gacatcgtga tgaccagag ccctcctacc ctgagcctga gccctggcga gagagtgacc 120

ctgagctgca agagcagcca gagcctgctg aacagcggca accagaagaa ctacctgacc 180

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc cagcacaaga 240

gagagcggca tccccgccag attcagcggga tctggcagcg gcaccgactt caccctgacc 300

atctctagcc tgcagccga ggacttcgcc gtgtaccact gccagaacga ctacagctac 360

ccctacacct tcggccaggg caccaagctg gaaatcaag 399

<210> 211

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized Version VK A2

<400>

> 211

atggtgctgc agaccaggt gttcatcagc ctgctgctgt ggatcagcgg cgcctacggc 60

gacatcgtga tgaccagag ccctgacagc ctggccgtgt ctctgggcga gagagccacc 120

atcaactgca agagcagcca gagcctgctg aacagcggca accagaagaa ctacctgacc 180

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc aagctgctga tctactgggc cagcaccaga 240

gaaagcggcg tccccgacag attcagcggc agcggctctg gaaccgactt caccctgacc 300

atcagctccc tgcaggccga ggatgtggcc gtgtaccact gccagaacga ctacagctac 360

ccctacacct tcggccaggg caccaagctg gaaatcaag 399

<210> 212

<400> 212

000

<210> 213

<400> 213

000

<210> 214

<400> 214

000

<210> 215

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH regions from germlined variants

<400> 215

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 216

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH regions from germlined variants

<400> 216

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

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Leu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 217

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 2

<400> 217

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 218

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 3

<400> 218

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 219

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 4

<400> 219

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

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 220
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH Antibody 5
 <400> 220

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 221

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 6

<400> 221

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 222

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 7

<400> 222

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 Gly Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 223
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH Antibody 8
 <400> 223

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Val Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Lys Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115
<210> 224
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VH Antibody 9
<400> 224

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 Gly Tyr
20 25 30
Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115
<210> 225
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 10

<400> 225

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

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 226

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 11

<400> 226

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115
<210> 227
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VH Antibody 12
<400> 227

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115
<210> 228
<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 13

<400> 228

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 229

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 14

<400> 229

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Asp Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 230
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH Antibody 15
 <400> 230

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 231

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 16

<400> 231

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 232

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 17

<400> 232

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

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

35 40 45

Gly Val Ile Gln Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 233

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 18

<400> 233

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 234

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 19

<400> 234

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 235

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 235

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 236

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 20

<400> 236

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 237

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 21

<400> 237

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 238

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 22

<400> 238

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 Gly Tyr
 20 25 30
 Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 239

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 23

<400> 239

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

50 55 60
 Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 240

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 24

<400> 240

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ala Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 241

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 25

<400> 241

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

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 242

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 26

<400> 242

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 243

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 27

<400> 243

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

50

55

60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 244

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 28

<400> 244

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 245

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 29

<400> 245

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 246

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 30

<400> 246

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 247

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 31

<400> 247

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Ile

100 105 110

Pro Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 248

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 32

<400> 248

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 Asp Tyr

20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 249

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 33

<400> 249

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 250

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 34

<400> 250

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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 251

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 35

<400> 251

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

1 5 10 15

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 252

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 36

<400> 252

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 253

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 37

<400> 253

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 254

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 38

<400> 254

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

50 55 60
 Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 255
 <211> 118

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH Antibody 39
 <400> 255

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

50 55 60
 Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Ile Thr Val Ser Ser
115

<210> 256

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 40

<400> 256

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 257

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 257

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 258

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 41

<400> 258

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 259

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 42

<400> 259

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

50

55

60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 260

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 260

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 Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 261

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 43

<400> 261

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 262

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 44

<400> 262

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 263

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 45

<400> 263

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Phe Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 264

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 46

<400> 264

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

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 265

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 47

<400> 265

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 Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 266

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 266

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 267

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 48

<400> 267

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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 268

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 49

<400> 268

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 269

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 269

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 270

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 50

<400> 270

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

50 55 60
 Lys Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 271

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 51

<400> 271

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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
 Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 272

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 52

<400> 272

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 273

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 53

<400> 273

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 274

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 274

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Ala 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 275

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 275

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

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 276

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 54

<400> 276

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
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 277

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 55

<400> 277

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 278

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 278

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 Asp Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 279

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 279

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 280

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 56

<400> 280

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 281

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 57

<400> 281

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 282

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 282

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 283

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 58

<400> 283

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 284

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 59

<400> 284

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 285

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 60

<400> 285

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 286

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 286

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Pro Gly Arg Gly Ser Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 287

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 61

<400> 287

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
 Gln Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 288

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 62

<400> 288

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Val Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 289

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 289

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 290

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 63

<400> 290

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

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 291

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 64

<400> 291

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

50

55

60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 292

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 292

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 293

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 293

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 294

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 294

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Gly Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 295

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 295

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 296

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 66

<400> 296

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 297

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 67

<400> 297

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Gln Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 298

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 68

<400> 298

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 299

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 69

<400> 299

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 300

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 300

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 Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 301

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 70

<400> 301

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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 Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 302

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 302

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

50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 303
 <211> 118

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH
 <400> 303

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
 Val Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
 Arg Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 304

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 71

<400> 304

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 Gly Tyr

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 305

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody 72

<400> 305

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Glu Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 306

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 73

<400> 306

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ile Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 307

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 307

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

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 308

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 74

<400> 308

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 309

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 309

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 310

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 310

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 311

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 311

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 312

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 312

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

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

Gly Val Ile Gln Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 313

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 75

<400> 313

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

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 314

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 76

<400> 314

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 315

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 77

<400> 315

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Gln Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 316

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 78

<400> 316

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Arg Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 317

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 317

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

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

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 318

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 318

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 319

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 79

<400> 319

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

50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 320

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 80

<400> 320

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 321

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 321

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 322

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 81

<400> 322

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 323

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 82

<400> 323

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

50

55

60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 324

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody 83

<400> 324

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 325

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 84

<400> 325

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 326

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 326

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 327

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 85

<400> 327

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

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 328

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Vh Antibody 86

<400> 328

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 329

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 329

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 330

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 330

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 331

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 331

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 332

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 332

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Phe Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 333

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 87

<400> 333

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 334

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 334

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
 Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
 Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 335
 <211> 118

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH
 <400> 335

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

50 55 60
 Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 336

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 88

<400> 336

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 337

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 337

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 338

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 89

<400> 338

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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 Gly Tyr

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 339

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 90

<400> 339

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

50 55 60

Lys Glu Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 340

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 91

<400> 340

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Glu Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 341

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 341

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 342

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 92

<400> 342

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 343

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 93

<400> 343

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Gln Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 344

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 344

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

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

50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 345

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> pab1979, VH; pab1980, VH; pab1981, VH

<400> 345

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

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Glu Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 346

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 346

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Lys Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Asn 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 347

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 347

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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 348

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 348

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 349

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 349

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 350

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 94

<400> 350

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

50 55 60
 Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Phe Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 351
 <211> 118

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH
 <400> 351

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

50 55 60
 Lys Glu Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 352

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 352

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 353

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 354

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 95

<400> 354

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Phe Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 355

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 96

<400> 355

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

50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 356

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 97

<400> 356

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 357

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 357

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Leu Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 358

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 98

<400> 358

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Glu Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 359

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 99

<400> 359

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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 360

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 100

<400> 360

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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

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

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 361

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 361

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 362

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 101

<400> 362

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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 363

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 102

<400> 363

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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 Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 364

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 103

<400> 364

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 Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 365

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 104

<400> 365

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 366

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 105

<400> 366

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

50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 367
 <211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 106

<400> 367

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

50 55 60
 Gln Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 368

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Antibody 107

<400> 368

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 369

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 369

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

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 370

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 370

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 371

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 371

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

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 372

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 372

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

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 373

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 373

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 374

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 374

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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 Asp Tyr

20

25

30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35

40

45

Gly Val Ile Lys Thr Phe Ser Gly Gly Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 375

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 375

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 Gly Tyr

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 376

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 376

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 377

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 377

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 378

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 378

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Lys Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 379

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 379

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 380

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 380

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Glu Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 381

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 381

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Gln Thr Phe Ser Gly Gly Leu Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 382

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 382

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
 Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Lys Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 383
 <211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 383

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

50 55 60
 Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 384

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 384

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 385

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 385

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

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Phe Ser Gly Gly Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Arg Val Ile Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 386

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 386

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 Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 387

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 387

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 388

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<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 Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asn Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 389

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH

<400> 389

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Val 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Arg Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 390

<400> 390

000

<210> 391

<400> 391

000

<210> 392

<400> 392

000

<210> 393

<400> 393

000

<210> 394

<400> 394

000

<210> 395

<400> 395

000

<210> 396

<400> 396

000

<210> 397

<400> 397

000

<210> 398

<400> 398

000

<210> 399

<400> 399

000

<210> 400

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 1

<400> 400

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

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

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

<210> 401

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 2

<400> 401

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 402

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 3

<400> 402

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 403
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 4
 <400> 403

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

35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 404
 <211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 5

<400> 404

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

1 5 10 15

Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser

20 25 30

Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Glu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 405

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> VL Antibody 6

<400> 405

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

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

<210> 406
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Antibody 7
<400> 406

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95
Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 407
<211> 113
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody 8

<400> 407

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

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

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

<210> 408

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 9

<400> 408

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

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

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

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

<210> 409

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 10

<400> 409

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 410

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 11

<400> 410

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 411

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 12

<400> 411

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50

55

60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65

70

75

80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85

90

95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100

105

110

Lys

<210> 412

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL

<400> 412

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

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20

25

30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

35

40

45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50

55

60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65

70

75

80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85

90

95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100

105

110

Lys

<210> 413
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 13
 <400> 413

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 414
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 14
 <400> 414

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

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

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

<210> 415

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 15

<400> 415

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
 85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 416

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 16

<400> 416

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 417

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL

<400> 417

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 418

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 17

<400> 418

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

100 105 110

Lys

<210> 419

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 18

<400> 419

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 420

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 19

<400> 420

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

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

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

<210> 421

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 20

<400> 421

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

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

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

<210> 422

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL

<400> 422

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

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

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 423

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 21

<400> 423

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 424
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Antibody 22
<400> 424

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

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

<210> 425
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 23

<400> 425
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

<210> 426
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Antibody 24

<400> 426

```

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

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

```

<210> 427

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 25

<400> 427

```

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

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

```

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 428

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 26

<400> 428

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 429

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 27

<400> 429

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 430

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 28

<400> 430

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

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

Lys

<210> 431
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 29
 <400> 431

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

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

Lys

<210> 432
 <211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 30

<400> 432

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 433

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 31

<400> 433

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

<210> 434
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Antibody 32
<400> 434

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

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 435

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 33

<400> 435

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

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

Lys

<210> 436

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 34

<400> 436

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 437
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Antibody 35
<400> 437

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

35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 438

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 36

<400> 438

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Glu Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 439

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 37

<400> 439

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

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

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

<210> 440
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 38
 <400> 440

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

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

100 105 110

Lys

<210> 441

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 39

<400> 441

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 442

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 40

<400> 442

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 443

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 41

<400> 443

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85

90

95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100

105

110

Lys

<210> 444

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 42

<400> 444

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

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20

25

30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35

40

45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50

55

60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65

70

75

80

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

85

90

95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100

105

110

Lys

<210> 445

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 43

<400> 445

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 446

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 44

<400> 446

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
Lys

<210>	447
<211>	113
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	VL Antibody 45
<400>	447

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
Lys

$\langle 210 \rangle$	448
$\langle 211 \rangle$	113
$\langle 212 \rangle$	PRT
$\langle 213 \rangle$	Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 46

<400> 448

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

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

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

<210> 449

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL

<400> 449

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 450
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 47
 <400> 450

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

35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys
 <210> 451
 <211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 48

<400> 451

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 452

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 49

<400> 452

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

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

<210>	453
<211>	113
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	Synthetic peptide
<400>	453

[illegible]

<210> 454

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 50

<400> 454

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

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

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

<210> 455

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 51

<400> 455

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

1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr	Ile Asn Cys Lys Ser Ser	Gln Ser Leu Leu Asn Ser	
20	25	30	
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln			

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

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

<210> 456
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Antibody 52
<400> 456

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

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

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 457

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 53

<400> 457

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 458

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 54

<400> 458

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 459

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 55

<400> 459

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 460
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 56
 <400> 460

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 461
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 57
 <400> 461

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

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

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

Lys

<210> 462

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 58

<400> 462

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 463

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 59

<400> 463

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 464

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 60

<400> 464

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

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Glu Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 465

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL

<400> 465

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

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

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

Lys

<210> 466
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> VL

<400> 466

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

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

Lys

<210> 467
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 61

<400> 467

```

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

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

```

<210> 468

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 62

<400> 468

```

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

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

```

[illegible]

<210>	469
<211>	113
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	VL Antibody 63
<400>	469
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
1	5
10	15

Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser
20				25				30							
Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ser	Trp	Tyr	His	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
35				40				45							
Pro	Pro	Lys	Met	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
50				55				60							
Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65				70				75				80			
Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	His	Cys	Gln	Asn
85				90				95							
Asp	Tyr	Ser	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
100				105				110							
Lys															

$\langle 210 \rangle$	470
$\langle 211 \rangle$	113
$\langle 212 \rangle$	PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 64

<400> 470

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 471

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 65

<400> 471

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

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

Lys

<210> 472
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Antibody 66
 <400> 472

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

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

Lys

<210> 473
 <211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 67

<400> 473

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 474

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 68

<400> 474

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

<210> 475
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Antibody 69
<400> 475

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 476

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 70

<400> 476

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95
Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 477

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 71

<400> 477

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 478

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL

<400> 478

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

35 40 45
 Pro Pro Thr Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 479

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL

<400> 479

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 480

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL

<400> 480

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

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

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

<210> 481
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 72
 <400> 481

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

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

100 105 110

Lys

<210> 482

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 73

<400> 482

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 483

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 74

<400> 483

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 484

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 75

<400> 484

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 485

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 76

<400> 485

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 486

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 77

<400> 486

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 487

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL

<400> 487

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

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

<210>	488
<211>	113
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	VL Antibody 78
<400>	488

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

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

<210>	489
<211>	113
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 79

<400> 489

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

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

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

<210> 490

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 80

<400> 490

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

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

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

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

<210> 491
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 81
 <400> 491

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 492
 <400> 492

000

<210> 493

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 83

<400> 493

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 494

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 84

<400> 494

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<

<210> 495

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 85

<400> 495

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 496

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 86

<400> 496

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 497

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 87

<400> 497

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

1 5 10 15

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

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

<210> 498
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> VL Antibody 88
<400> 498

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

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

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 499

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 89

<400> 499

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
 85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 500

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 90

<400> 500

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

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 501

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 91

<400> 501

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

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

Lys

<210> 502
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 92
 <400> 502

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

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

Lys

<210> 503
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 93

<400> 503

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 504

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 94

<400> 504

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

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

Lys

<210> 505

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 95

<400> 505

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

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

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

Lys

<210> 506

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 96

<400> 506

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 507

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 97

<400> 507

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 508

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 98

<400> 508

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

35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 509

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 99

<400> 509

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 510

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 100

<400> 510

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50

55

60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 511

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody 101

<400> 511

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 512

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 102

<400> 512

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

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

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

<210> 513

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 103

<400> 513

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

1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr	Ile Asn Cys Lys Ser Ser	Gln Ser Leu Leu	Asn Ser
20	25	30	
Ser Asn Gln Lys	Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr	Gln Gln Lys Pro Gly	Gln

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

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

<210> 514
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> VL

<400> 514
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Glu Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 515

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 104

<400> 515

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Phe Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<

210> 516

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Antibody 105

<400> 516

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 517

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody 106

<400> 517

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30
 Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 518
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL Antibody 107
 <400> 518

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 519
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> pab1973, VL
 <400> 519

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

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

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

Lys

<210> 520

<400> 520

000

<210> 521

<400> 521

000

<210> 522

<400> 522

000

<210> 523

<400> 523

000

<210> 524

<400> 524

000

<210> 525

<400> 525

000

<210> 526

<400> 526

000

<210> 527

<400> 527

000

<210> 528

<400> 528

000

<210> 529

<400> 529

000

<210> 530

<400> 530

000

<210> 531

<400> 531

000

<210> 532

<400> 532

000

<210> 533

<400> 533

000

<210> 534

<400> 534

000

<210> 535

<400> 535

000

<210> 536

<400> 536

000

<210> 537

<400> 537

000

<210> 538
 <400> 538
 000
 <210> 539
 <400> 539
 000
 <210> 540
 <400> 540
 000
 <210> 541

 <400> 541
 000
 <210> 542
 <400> 542
 000
 <210> 543
 <400> 543
 000
 <210> 544
 <400> 544
 000
 <210> 545
 <400> 545
 000
 <210> 546
 <400> 546
 000
 <210> 547
 <400> 547
 000
 <210> 548
 <400> 548
 000
 <210> 549

<400> 549
000
<210> 550
<400> 550
000
<210> 551
<400> 551
000
<210> 552
<400> 552
000
<210> 553
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Full-length humanized heavy chain

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (215)
<223> can be Lysine or Arginine
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (357)
<223> can be Aspartic Acid or Glutamic Acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (359)
<223> can be Leucine or Methionine
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (432)
<223> can be Glycine or Alanine
<400> 553

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Xaa Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Xaa Glu Xaa Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Xaa
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 554

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-length humanized heavy chain

<400> 554

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

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

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

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

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

340 345 350
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 555

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-length humanized light chain

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (159)

<223> can be Valine or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (197)

<223> can be Leucine or Valine

<400> 555

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

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

 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

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

210 215 220
 <210> 556
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(220)

<223> Full-length humanized light chain

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (159)

<223> can be Valine or Alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (197)

<223> can be Leucine or Valine

<400> 556

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Xaa Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190
Glu Lys His Lys Xaa Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 557

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG1 constant region consensus sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (97)

<223> can be Lysine or Arginine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (239)

<223> can be Aspartic Acid or Glutamic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (241)

<223> can be Leucine or Methionine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (314)

<223> can be Glycine or Alanine

<400> 557

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

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65					70					75					80				
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys				
85					90					95									
Xaa	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys				
100					105					110									
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro				
115					120					125									
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys				
130					135					140									
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp				
145					150					155					160				
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu				
165					170					175									
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu				
180					185					190									
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn				
195					200					205									
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly				
210					215					220									
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Xaa	Glu				
225					230					235					240				
Xaa	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr				
245					250					255									
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn				
260					265					270									
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe				
275					280					285									
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn				
290					295					300									
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Xaa	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr				
305					310					315					320				

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 558

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG1 G1m3 allotype

<400> 558

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 559
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Human IgG1 G1m17,1 allotype
<400> 559

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305	310								315								320										
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys																		
				325								330															
<210>	560																										
<211>	330																										
<212>	PRT																										
<213>	Artificial Sequence																										
<220><223>	Human IgG1, G1m17,1,2 allotype																										
<400>	560																										
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys												
1					5					10					15												
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr												
				20								25								30							
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser												
				35								40								45							
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser												
50								55								60											
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr												
65								70								75								80			
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys												
				85								90								95							
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys												
				100								105								110							
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro												
				115								120								125							
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys												
130								135								140											
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp												
145								150								155								160			
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu												
				165								170								175							
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu												

180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 561

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG4 wt constant regions

<400> 561

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

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

 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Ser Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 562

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG4 constant regions S228P modification

<400> 562

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 563

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Kappa light chain constant region Consensus sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (45)

<223> can be V or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (83)

<223> can be L or V

<400> 563

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

1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30

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

 100 105
 <210> 564
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Kappa light chain constant region IGKC*06 Kml allotype
 <400> 564

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

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

100 105

<210> 565

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Kappa light chain constant region IGKC*04 Km1,2 allotype

<400> 565

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 566

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Kappa light chain constant region IGKC*01 Km3 allotype

<400> 566

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

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

100 105
<210> 567
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Full-length humanized heavy chain

<400> 567
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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

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

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

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

 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 568
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Full-length humanized heavy chain
 <400> 568
 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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

 Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

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

 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

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

385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 569
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Full-length humanized heavy chain
 <400> 569
 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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

 Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

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

 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

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

405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly

420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 570

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-length humanized heavy chain

<400> 570

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30
Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

405 410 415
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 571
 <211> 220

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Full-length humanized light chain
 <400> 571
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Pro Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile

 50 55 60
 Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

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

165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 572

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-length humanized light chain

<400> 572

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 573

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-length humanized light chain

<400> 573

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

1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 574

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-length humanized light chain

<400> 574

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Val Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

Glu Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220
 <210> 575
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Full-length humanized light chain
 <400> 575

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

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

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 576

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full-length humanized light chain

<400> 576

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 577

<211> 463

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 577

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
 Thr Asp Tyr Ala Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Ile Ala Tyr Met Glu Leu Ala Arg Leu Ser Ser Glu Asp Ser Ala Ile
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly
 115 120 125
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Lys Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 195 200 205
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 210 215 220
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 225 230 235 240
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 245 250 255
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 260 265 270
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 275 280 285

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
305 310 315 320

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
355 360 365

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
370 375 380

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
405 410 415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 578

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 578

Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Ser Leu Leu Phe Trp Val Ser
1 5 10 15

Gly Thr Cys Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr
20 25 30

Val Thr Ala Gly Glu Lys Val Ile Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45
Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln
50 55 60
Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
65 70 75 80
Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
100 105 110
His Cys Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125
Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
130 135 140
Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
145 150 155 160
Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
165 170 175
Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
180 185 190
Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
195 200 205
Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
210 215 220
Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235 240
<210> 579
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Full length heavy chain
<400> 579

Gln Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Val
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ala Arg Leu Ser Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

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

385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 580

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Full length light chain

<400> 580

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

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

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

 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205

 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220
 <210> 581
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Full-length humanized heavy chain

<400> 581

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

[illegible]

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Arg Thr Tyr Ser Gly Asp Val Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys 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 Lys Ser Gly Thr Val Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

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

180 185 190

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

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

290 295 300
 Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 583

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human IgG2 constant regions

<400> 583

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

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

 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala 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 Gln 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 Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190

 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr 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 Met 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> 584

<211> 326

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> IgG2 constant regions C127S modification

<400> 584

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

50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala 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 Gln 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 Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr 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 Met 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> 585
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> m6C8 full-length heavy chain

<400> 585

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Thr Arg Arg Tyr Phe Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser 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> 586
 <211> 214
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> m6C8 full-length light chain

<400> 586

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val His Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ser 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> 587

<211> 220
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Full-length humanized light chain containing T to S mutation
 <400> 587

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

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

Ile Ser Ser Leu	Gln Ala Glu Asp Val	Ala Val Tyr His	Cys Gln Asn
85	90	95	
Asp Tyr Ser Tyr	Pro Tyr Thr Phe Gly	Gln Gly Thr Lys	Leu Glu Ile
100	105	110	
Lys Arg Ser Val	Ala Ala Pro Ser Val	Phe Ile Phe Pro	Pro Ser Asp
115	120	125	
Glu Gln Leu Lys	Ser Gly Thr Ala Ser	Val Val Cys Leu	Leu Asn Asn
130	135	140	
Phe Tyr Pro Arg	Glu Ala Lys Val Gln	Trp Lys Val Asp	Asn Ala Leu

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

210 215 220

<210> 588

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Kappa light chain constant region

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(107)

<223> Consensus sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (46)

<223> can be valine or alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (84)

<223> can be valine or leucine

<400> 588

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Xaa Leu Gln

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 589

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Kappa light chain constant region IGKC*06 Km1 allotype

<400> 589

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 590

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Kappa light chain constant region IGKC*04 Km1,2 allotype

<400> 590

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 591

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Kappa light chain constant region IGKC*01 Km3 allotype

<400> 591

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

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

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 592

<400> 592

000

<210> 593

<400> 593

000

<210> 594

<400> 594

000

<210

> 595

<400> 595

000

<210> 596

<400> 596

000

<210> 597

<400> 597

000

<210> 598

<400> 598

000

<210> 599

<400> 599

000

<210> 600

<400> 600

000

<210> 601

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Germline sequence: IGHV1-2*02 (DP75)

<400> 601

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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg 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

<210> 602
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Germline sequence: IGHGV1-3*01
 <400> 602

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

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr 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

Ala Arg

<210> 603
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Germline sequence: IGHV1-46*01

<400> 603

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

<210> 604

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Germline sequence: IGHV1-18*01

<400> 604

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

85

90

95

Ala Arg

<210> 605

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Germline sequence: IGHV1-69*01

<400> 605

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

<210> 606

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Germline sequence: IGHV7-4-1*02

<400> 606

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

1 5 10 15

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

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

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

<210> 607

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Germline sequence: IGKV4-1*01

<400> 607

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

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

Tyr Tyr Ser Thr
100

<210> 608

<211> 95
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Germline sequence: IGKV3-7*02
 <400> 608
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Pro Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

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

<210> 609

<400> 609

000

<210> 610

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR1

<400> 610

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Ala Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Thr Ile Asn Cys
 20

<210> 611

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR1

<400> 611

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 612

<211> 23

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR1

<400> 612

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 613

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR1

<400> 613

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 614

<400> 614

000

<210> 615

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR1

<400> 615

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys

20

<210> 616

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR1

<400> 616

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Ile Met Ser Cys

20

<210> 617

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR2

<400> 617

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 618

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR2

<400> 618

Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 619

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 619

Val Leu Phe Arg

1

<210> 620

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR1

<400> 620

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

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys

20 25 30

<210> 621

<400> 621

000

<210> 622

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR2

<400> 622

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

1 5 10 15

<210> 623

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR2

<400> 623

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

1 5 10 15

<210> 624

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR2

<400> 624

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Met Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 625

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR2

<400> 625

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

1 5 10 15

<210> 626

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 626

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 627

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 627

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

1	5	10	15
Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys			
	20	25	30

<210> 628

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 628

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

1	5	10	15
Leu Thr Ile Ser Phe Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys			
	20	25	30

<210> 629

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 629

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

1	5	10	15
Leu Thr Ile Ser Ser Phe Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys			
	20	25	30

<210> 630

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 630

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

1	5	10	15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys			
	20	25	30

<210> 631

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 631

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

1	5	10	15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys			
	20	25	30

<210> 632

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 632

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

1	5	10	15
Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys			
	20	25	30

<210> 633

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 633

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

1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 634

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 634

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Glu Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 635

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 635

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asn Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 636

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 636

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys
20 25 30

<210> 637

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 637

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

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr His Cys

20 25 30

<210> 638

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 638

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

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr His Cys

20 25 30

<210> 639

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL FR3

<400> 639

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 640

<400> 640

000

<210> 641
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL FR4
 <400> 641
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 642
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL FR3

<400> 642
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 643
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VL FR4

<400> 643
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 644
 <211> 30
 <212> PRT
 <213>

Artificial Sequence

<220><223> VH FR1

<400> 644
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Gly Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 645

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR1

<400> 645

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 646

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR1

<400> 646

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

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

<210> 647

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR1

<400> 647

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

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

<210> 648

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR1

<400> 648

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

20 25 30

<210> 649

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR1

<400> 649

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 Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 650

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR1

<400> 650

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr 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

20 25 30

<210> 651

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR1

<400> 651

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 652

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR2

<400> 652

Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 653

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR2

<400> 653

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

1 5 10

<210> 654

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR2

<400> 654

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

1 5 10

<210> 655

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR2

<400> 655

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 656

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR2

<400> 656

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Met Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 657

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR2

<400> 657

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

1 5 10

<210> 658

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR3

<400> 658

Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Ile Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ala Arg Leu Ser Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys

20 25 30

<210> 659

<211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH FR3
 <400> 659
 Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 20 25 30

<210> 660
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH FR3
 <400> 660
 Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15
 Leu Ser Arg Leu Gln Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 20 25 30

<210> 661
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH FR3
 <400> 661
 Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
 20 25 30
 <210> 662
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR3

<400> 662

Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1	5	10	15
Leu Ser Arg	Leu Arg Ser Asp Asp	Thr Ala Val Tyr Tyr	Cys Ala Lys
20	25	30	

<210> 663

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR3

<400> 663

Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1	5	10	15
Leu Ser Arg	Leu Arg Ser Asp Asp	Thr Ala Val Tyr Tyr	Cys Ala Lys
20	25	30	

<210> 664

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR4

<400> 664

Trp Gly Gln Gly Ile Pro Val Thr Val Ser Ser

1	5	10

<210> 665

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR4

<400> 665

Trp Gly Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Ser Ser

1	5	10

<210> 666

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH FR4
 <400>
 666
 Trp Gly Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 <210> 667
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH FR4
 <400> 667
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Ile Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 <210> 668
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH FR4
 <400> 668
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 <
 210> 669
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> VH FR4
 <400> 669
 Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 <210> 670
 <211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH FR3

<400> 670

Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 671

<400> 671

000

<210> 672

<400> 672

000

<210> 673

<400> 673

000

<210> 674

<400> 674

000

<210> 675

<400> 675

000

<210> 676

<400> 676

000

<210> 677

<400> 677

000

<210> 678

<400> 678

000

<210> 679

<400> 679

000
 <210> 680
 <400> 680
 000
 <210> 681
 <400> 681
 000
 <210> 682
 <400> 682
 000
 <210> 683
 <400> 683
 000
 <210> 684
 <400> 684
 000
 <210> 685
 <400> 685
 000
 <210> 686
 <400> 686
 000
 <210> 687
 <400> 687
 000
 <210> 688
 <400> 688
 000
 <210> 689
 <400> 689
 000
 <210> 690
 <400> 690
 000

<210> 691
 <400> 691
 000
 <210> 692
 <400> 692
 000
 <210> 693
 <400> 693
 000
 <210> 694
 <400> 694
 000
 <210> 695
 <400> 695
 000
 <210> 696
 <400> 696
 000
 <210> 697
 <400> 697
 000
 <210> 698
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> V1M cynomolgus G1TR immature protein

<400> 698

Met Ala Arg His Gly Ala Met Cys Ala Cys Gly Thr Leu Cys Cys Leu

1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Ala Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro

20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Asp Ala Arg

35 40 45

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

50 55 60
 Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Val Cys Val Gln Pro Glu Phe His
 65 70 75 80
 Cys Gly Asn Pro Cys Cys Thr Thr Cys Gln His His Pro Cys Pro Ser
 85 90 95
 Gly Gln Gly Val Gln Pro Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Arg Cys
 100 105 110
 Val Asp Cys Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Gly His Asp Gly His Cys
 115 120 125
 Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro

 130 135 140
 Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala
 145 150 155 160
 Glu Pro Pro Gly Trp Leu Thr Ile Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys
 165 170 175
 Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu
 180 185 190
 Gly Lys Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala
 195 200 205

 Ser Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Leu Ala Glu
 210 215 220
 Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val
 225 230
 <210> 699
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> V1M/Q62P/S63G cynomolgus GTR immature protein
 <400> 699
 Met Ala Arg His Gly Ala Met Cys Ala Cys Gly Thr Leu Cys Cys Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Ala Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro

20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Asp Ala Arg

35 40 45

Cys Cys Arg Val His Pro Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu

50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Val Cys Val Gln Pro Glu Phe His

65 70 75 80

Cys Gly Asn Pro Cys Cys Thr Thr Cys Gln His His Pro Cys Pro Ser

85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Pro Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Arg Cys

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro

130 135 140

Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala

145 150 155 160

Glu Pro Pro Gly Trp Leu Thr Ile Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys

165 170 175

Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu

180 185 190

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

195 200 205

Ser Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Leu Ala Glu

210 215 220

Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val

225 230

<210> 700

<211> 216

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(216)

<223> human GITR mature protein

<400> 700

Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys

20 25 30

Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met

35 40 45

Cys Val Gln Pro Glu Phe His Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys

50 55 60

Arg His His Pro Cys Pro Pro Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys

65 70 75 80

Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser

85 90 95

Gly Gly His Glu Gly His Cys Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe

100 105 110

Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys

115 120 125

Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala Glu Pro Leu Gly Trp Leu Thr Val Val

130 135 140

Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu

145 150 155 160

Gly Leu His Ile Trp Gln Leu Arg Ser Gln Cys Met Trp Pro Arg Glu

165 170 175

Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala Arg Ser

180 185 190

Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu Glu Lys

195 200 205

Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val

210 215

<210> 701

<211> 241

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(241)

<223> Human GITR (Isoform 1)

<400> 701

Met Ala Gln His Gly Ala Met Gly Ala Phe Arg Ala Leu Cys Gly Leu

1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro

20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg

35 40 45

Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu

50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met Cys Val Gln Pro Glu Phe His

65 70 75 80

Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro

85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys

100 105 110

Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys

115 120 125

Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro

130 135 140

Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala

145 150 155 160

Glu Pro Leu Gly Trp Leu Thr Val Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys

165 170 175

Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu

180 185 190
 Arg Ser Gln Cys Met Trp Pro Arg Glu Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val
 195 200 205
 Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala Arg Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu
 210 215 220
 Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp
 225 230 235 240

Val

<210> 702
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(255)
 <223> Human GITR (Isoform 2)
 <400> 702

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

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

115 120 125
 Lys Pro Trp Thr Asp Cys Cys Trp Arg Cys Arg Arg Arg Pro Lys Thr
 130 135 140
 Pro Glu Ala Ala Ser Ser Pro Arg Lys Ser Gly Ala Ser Asp Arg Gln
 145 150 155 160
 Arg Arg Arg Gly Gly Trp Glu Thr Cys Gly Cys Glu Pro Gly Arg Pro
 165 170 175
 Pro Gly Pro Pro Thr Ala Ala Ser Pro Ser Pro Gly Ala Pro Gln Ala
 180 185 190

Ala Gly Ala Leu Arg Ser Ala Leu Gly Arg Ala Leu Leu Pro Trp Gln
 195 200 205
 Gln Lys Trp Val Gln Glu Gly Gly Ser Asp Gln Arg Pro Gly Pro Cys
 210 215 220
 Ser Ser Ala Ala Ala Ala Gly Pro Cys Arg Arg Glu Arg Glu Thr Gln
 225 230 235 240
 Ser Trp Pro Pro Ser Ser Leu Ala Gly Pro Asp Gly Val Gly Ser
 245 250 255

<210> 703

<211> 234

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(234)

<223> Human GITR (Isoform 3)

<400> 703

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

50 55 60
 Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met Cys Val Gln Pro Glu Phe His
 65 70 75 80
 Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro
 85 90 95
 Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys
 100 105 110
 Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys
 115 120 125

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

 195 200 205
 Arg Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu
 210 215 220
 Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val
 225 230
 <210> 704
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> cynomolgus GITR immature protein
 <400> 704
 Val Ala Arg His Gly Ala Met Cys Ala Cys Gly Thr Leu Cys Cys Leu
 1 5 10 15

 Ala Leu Leu Cys Ala Ala Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro

20 25 30
 Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Asp Ala Arg
 35 40 45
 Cys Cys Arg Val His Pro Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Gln Ser Glu
 50 55 60
 Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Val Cys Val Gln Pro Glu Phe His
 65 70 75 80
 Cys Gly Asn Pro Cys Cys Thr Thr Cys Gln His His Pro Cys Pro Ser
 85 90 95
 Gly Gln Gly Val Gln Pro Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Arg Cys
 100 105 110
 Val Asp Cys Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Gly His Asp Gly His Cys
 115 120 125
 Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro
 130 135 140
 Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala
 145 150 155 160
 165 170 175
 Glu Pro Pro Gly Trp Leu Thr Ile Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys
 180 185 190
 Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu
 195 200 205
 Gly Lys Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala
 210 215 220
 Ser Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Leu Ala Glu
 225 230
 Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val

225 230
 <210> 705
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Primer 892-Je

<400>	705	
gaccaataga aactgggctt gtc		23
<210>	706	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Primer 327-Je	
<400>	706	
ctcgatcctc cctttatcca g		21
<210>	707	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Primer 89-AL	
<400>	707	
gcctccgcct cctcttcctc catcc		25
<210>	708	
<211>	41	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Primer 1192-Je	
<400>	708	
tctgctcttc taccatggat tggacttggc gcattctgtt c		41
<210>	709	
<211>	35	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Primer 1193-Je	
<400>	709	
cttgctcttc tatggtgtta cagactcagg tgttc		35
<210>	710	
<211>	29	
<212>	DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer 1060-Je

<400> 710

tacgctcttc aagctgctgg agggcacgg

29

<210> 711

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer 1065-Je

<400> 711

cttgctcttc gctcagcgtc aggggtgct

28

<210> 712

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer 1152-Je

<400> 712

gagctcctcg aggccacat g

21

<210> 713

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer 1204-Je

<400> 713

cgcgccgcg aattctta

18

<210> 714

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Primer 1155-Je

<400> 714

ccttgaacct cctcgttcg

19

<210> 715

<211> 198

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 715

Met Thr Leu His Pro Ser Pro Ile Thr Cys Glu Phe Leu Phe Ser Thr

1 5 10 15

Ala Leu Ile Ser Pro Lys Met Cys Leu Ser His Leu Glu Asn Met Pro

20 25 30

Leu Ser His Ser Arg Thr Gln Gly Ala Gln Arg Ser Ser Trp Lys Leu

35 40 45

Trp Leu Phe Cys Ser Ile Val Met Leu Leu Phe Leu Cys Ser Phe Ser

50 55 60

Trp Leu Ile Phe Ile Leu Gln Leu Glu Thr Ala Lys Glu Pro Cys Met

65 70 75 80

Ala Lys Phe Gly Pro Leu Pro Ser Lys Trp Gln Met Ala Ser Ser Glu

85 90 95

Pro Pro Cys Val Asn Lys Val Ser Asp Trp Lys Leu Glu Ile Leu Gln

100 105 110

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

115 120 125

Asn Asp Val Ala Pro Phe Glu Val Arg Leu Tyr Lys Asn Lys Asp Met

130 135 140

Ile Gln Thr Leu Thr Asn Lys Ser Lys Ile Gln Asn Val Gly Gly Thr

145 150 155 160

Tyr Glu Leu His Val Gly Asp Thr Ile Asp Leu Ile Phe Asn Ser Glu

165 170 175

His Gln Val Leu Lys Asn Asn Thr Tyr Trp Gly Ile Ile Leu Leu Ala

180 185 190

Asn Pro Gln Phe Ile Ser

195

<210> 716

<211> 199
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(199)
 <223> human GITRL protein sequence
 <400> 716

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

195

<210> 717

<400> 717

000

<210> 718

<400> 718

000

<210> 719

<400> 719

000

<210> 720

<400> 720

000

<210> 721

<400> 721

000

<210> 722

<400> 722

000

<210> 723

<400> 723

000

<210> 724

<400> 724

000

<210> 725

<400> 725

000

<210> 726

<400> 726

000

<210> 727

<400> 727

000

<210>	728
<400>	728
000	
<210>	729
<400>	729
000	
<210>	730
<400>	730
000	
<210>	731
<400>	731
000	
<210>	732
<400>	732
000	
<210>	733
<400>	733
000	
<210>	734
<400>	734
000	
<210>	735
<400>	735
000	
<210>	736
<400>	736
000	
<210>	737
<400>	737
000	
<210>	738
<400>	738
000	
<210>	739
<400>	739
000	

<210> 740
 <400> 740
 000
 <210> 741
 <400> 741
 000
 <210> 742

 <400> 742
 000
 <210> 743
 <400> 743
 000
 <210> 744
 <400> 744
 000
 <210> 745
 <400> 745
 000
 <210> 746
 <400> 746
 000
 <210> 747
 <400> 747
 000
 <210> 748
 <400> 748
 000
 <210> 749
 <400> 749
 000
 <210> 750
 <400> 750
 000
 <210> 751

<400> 751
 000
 <210> 752
 <400> 752
 000
 <210> 753
 <400> 753
 000
 <210> 754
 <400> 754
 000
 <210> 755
 <400> 755
 000
 <210> 756
 <400> 756

 000
 <210> 757
 <400> 757
 000
 <210> 758
 <400> 758
 000
 <210> 759
 <400> 759
 000
 <210> 760
 <400> 760
 000
 <210> 761
 <400> 761
 000
 <210> 762
 <400> 762

000

<210> 763

<400> 763

000

<210> 764

<400> 764

000

<210> 765

<400> 765

000

<210> 766

<400> 766

000

<210> 767

<400> 767

000

<210> 768

<400> 768

000

<210> 769

<400> 769

000

<210> 770

<400> 770

000

<210

> 771

<400> 771

000

<210> 772

<400> 772

000

<210> 773

<400> 773

000

<210>	774
<400>	774
000	
<210>	775
<400>	775
000	
<210>	776
<400>	776
000	
<210>	777
<400>	777
000	
<210>	778
<400>	778
000	
<210>	779
<400>	779
000	
<210>	780
<400>	780
000	
<210>	781
<400>	781
000	
<210>	782
<400>	782
000	
<210>	783
<400>	783
000	
<210>	784
<400>	784
000	
<210>	785

<400> 785
 000
 <210> 786
 <400> 786
 000
 <210> 787
 <400> 787
 000
 <210> 788
 <400> 788
 000
 <210> 789
 <400> 789
 000
 <210> 790
 <400> 790
 000
 <210> 791
 <400> 791
 000
 <210> 792
 <400> 792
 000
 <210> 793
 <400> 793
 000
 <210> 794
 <400> 794
 000
 <210> 795
 <400> 795
 000
 <210> 796
 <400> 796
 000
 <210> 797

<400> 797

000

<210> 798

<400> 798

000

<210> 799

<400> 799

000

<210> 800

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 800

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagtatc cgaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc agggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtactgtgct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtctcag c 411

<210> 801

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 801

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttata cgaaccttta gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggcc ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
<210> 802
<211> 411
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Additional VH regions from germlined variants
<400> 802
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagctcgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat cggacttatc agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240
cagaagtcc ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
<210> 803
<211> 412
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Additional VH regions from germlined variants
<400> 803
satggattgg acttggcgca ttctgttcct tgttgctgcc gctactggcg cccattctca 60
ggtgcagttg gtccagctcg gggctgagggt gaagaaaccc ggtgcttcgg tgaaagtgtc 120
ctgcaaagggt tcagggtaca ctttaccggt atatgttatg cattgggtga gacaagcacc 180
tggacaaggc atggagtgga tgggagttat ccgaacctat agtggggaag ttctttacaa 240
ccagaagttc caggaaaggg ttaccatgac ggtggacaag agcatctcca ctgcctacat 300
ggaactgagt cggtacgaa gcgacgatac agcgggtatac tactgtgcca aaagcggcac 360

tgtacgtggc ttgcctatt ggggtcaggg aacactcgtc acagtttcga gc 412
<210> 804
<211> 411
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 804

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagctctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaagct tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtggggatgt ttcttacaac	240
cagaagtcc aggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 805

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 805

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagctctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggct tggagtggat gggacttatc agaacctata gtgggggagt tacttacaac	240
cagaagtcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 806

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 806

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagctctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggct tggagtggat gggacttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac	240

cagaagtcca aggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 807

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 807

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgcatgc attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat gggacttata cgaaccttta gtgggggact ttcttacaac 240
cagaagtcca ggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 808

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 808

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgga tatgtcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttata aaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240
cagaagtcca aggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcattattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 809

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 809

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatac agaactata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagtcca ggggaagggtg taccatgacg gtggacaaga gcattctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 810

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 810

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatac cgaactata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggtg taccatgacg gtggacaaga gcattctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 811

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 811

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttata cgaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 812

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 812

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgga tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttca agggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 813

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 813

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttata agaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 814

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 814

atggattgga cttggcgcat tttgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtec 120

tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgga tatgtcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatac agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 815

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 815

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtec 120

tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagtatac agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 816

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 816

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat cggacttata agaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240
 cagaagticc gggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 817

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 817

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat gggagtatac caaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240
 cagaagticc gggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 818

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 818

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggca tggagtggat cggacttata cgaaccttta gtgggaagt tacttacaac 240

cagaagtcca gggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 819
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 819
 atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgga tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat gggacttata cgaacctata gtgggggact ttcttacaac 240
 cagaagttcc aggatagggc taccatgacg gtggacacga gcattctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
 <210> 820
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 820
 atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggca tggagtggat cggagtatac agaaccttta gtgggggtct tacttacaac 240
 cagaagttca agggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcattctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
 <210> 821
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 821

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtggggatct ttcttacaac 240
cagaagttca ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 822

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 822

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgttatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240
cagaagttca gggaaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 823

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 823

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240
cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 824

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 824

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc agaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 825

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 825

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagcgtec 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatc cgaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 826

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 826

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttata cgaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagtcc ggggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 827

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 827

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttata agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagtcca aggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 828

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 828

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttata agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 829

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 829

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgtgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac cttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 830

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 830

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgtgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt taaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac cttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagtcca aggaagggc taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 831

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 831

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgttatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggct tggagtggat gggagtattc agaaccttta gtgggggtct ttcttacaac	240
cagaagtcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 832

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 832

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggct tggagtggat gggacttatt cgaaccttta gtgggggtct tacttacaac	240

cagaagtcca aggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga ataccgtca cagtttcgag c	411

<210> 833

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 833

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60

gtgcagttgg tccagtcctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttca aggatagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 834

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 834

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtcctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttattc agaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc agggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 835

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 835

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtcctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 836

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 836

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagctcgg ggctgaggcg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac cttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 837

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 837

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagctcgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac cttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 838

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 838
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtcctg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat cggacttata agaaccttta gtggggaagt tacttacaac 240
cagaagtcca aggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 839

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 839
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtcctg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccggt tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat cggagtatac aaacactata gtgggggagt tacttacaac 240
cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 840

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 840
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtcctg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgga tatgcatgc attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat gggacttata agaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240
cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcatca cagtttcgag c 411

<210> 841
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 841

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccatttcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgcc 120
 tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaacctata gtggggatct ttcttacaac 240
 cagaagttca ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcattccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 842
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 842

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccatttcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgcc 120
 tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggca tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240
 cagaagttcc aggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 843
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 843

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgttatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttca ggggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 844

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 844

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtggggatct tacttacaac 240

cagaagttcc aggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 845

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 845

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 846

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 846

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac cttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttata agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagtcca agggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 847

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 847

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac cttaccgaa tatgcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttata agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggaagggc taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 848

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 848

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtcctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggct tggagtggat cggacttata agaactata gtgggggtgt ttcttacaac	240
cagaagttcc agggtagggt taccatgacg gtggacacga gcctctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acattcgtca cagtttcgag c	411

<210> 849

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 849

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtcctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggct tggagtggat gggacttata agaaccttta gtggggatct ttcttacaac	240
cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcctctccac tgcctacatg	300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 850

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 850

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccactctcag	60
gtgcagttgg tccagtcctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggca tggagtggat gggagtattc agaacctata gtgggggagt tacttacaac	240
cagaagtcc gggataggtg taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgccgattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411
<210> 851	
<211> 411	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VH regions from germlined variants	
<400> 851	
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgtgccg ctactggcgc ccatttcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgcatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggca tggagtggat cggacttatt cgaacctata gtgggggagt tacttacaac	240
cagaagtcca gggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411
<210> 852	
<211> 411	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VH regions from germlined variants	
<400> 852	
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgtgccg ctactggcgc ccatttcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggct tggagtggat gggacttatt cgaacctata gtgggggtgt tacttacaac	240
cagaagtcca aggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 853
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 853
 atggattgga ctiggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtggggatgt tacttacaac 240

 cagaagttca gggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcattctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
 <210> 854
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 854
 atggattgga ctiggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

 tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggca tggagtggat gggacttatc cgaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240
 cagaagttcc aggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcattctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
 <210> 855
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 855

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat cggacttata cgaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240
cagaagtcca aggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 856

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 856

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat gggagtatac cgaaccttta gtgggggagt tacttacaac 240
cagaagtcca aggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 857

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 857

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgcaatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttata cgaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240
cagaagtcca gggaaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 858

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 858

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaacctata gtgggggtct ttcttacaac 240

cagaagtcca ggggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 859

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 859

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtggggaagt tacttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggt taccatgacg gtggacgcga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 860

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 860

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttata cgaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagtcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtactggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 861

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 861

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttata cgaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagtcc agggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgctaa aagcggcact 360

gtactggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 862

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 862

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttata cgaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagtcc agggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
glacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 863

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 863

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtggggatgt tacttacaac 240
cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
glacgcggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 864

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 864

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc aaaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240
cagaagttca agggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
glacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 865

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 865

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagtcca ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 866

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 866

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatac agaacctata gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagtcca aggatatgggt taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 867

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 867

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatac agaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 868

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 868

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagtatac cgaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttca agggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 869

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 869

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatac agaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 870

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 870

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttaac aaaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 871

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 871

atggattgga cttggcgcat tttgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattttcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggggtgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgga tatgcatgc attgggtgag acaagcccct 180

ggacaaggcc tggagtggat tggagttaac cgaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc cgggaagggtg ttccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 872

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 872

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat gggacttatac agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240
 cagaagtcc aggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatttccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgta cagtttcgag c 411

<210> 873

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 873

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgtgccg ctactggcgc ccatttcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgttatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggca tggagtggat gggagtatac cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240
 cagaagtcc aggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatttccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgta cagtttcgag c 411

<210> 874

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 874

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgtgccg ctactggcgc ccatttcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat cggagtatac agaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240
 cagaagtcc gggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatttccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgta cagtttcgag c 411

<210> 875
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 875
 atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtcctg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

 tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240
 cagaagttca agggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcattctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
 <210> 876
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 876
 atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtcctg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat gggagttatc agaacctata gtggggatgt tacttacaac 240
 cagaagttcc gggaagggc taccatgacg gtggacacga gcattctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

 <210> 877
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 877

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat cggagttaac agaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240
cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 878

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 878

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttaac cgaaccttta gtgggggtct ttcttacaac 240
cagaagttca gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 879

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 879

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat gggagttaac aaaacctata gtgggggagt tacttacaac 240
cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 880

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 880

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgtaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatc agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagtcca gggataggtg taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgacaca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 881

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 881

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgttatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagtatc agaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggtaggtg taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 882

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 882

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc caaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagtcca agggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 883

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 883

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatc cgaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 884

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 884

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gctgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgtcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagtcca gggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 885

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 885

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac cttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttata agaacctata gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagtcca ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 886

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 886

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac cttaccggt tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagttata cgaacctata gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagtcca aggatagggc taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 887

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 887

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggca tggagtggat cggacttata caaacctata gtgggggtct ttcttacaac	240
cagaagtcc gggaaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 888

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 888

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgttatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggca tggagtggat ggagttatc agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac	240

cagaagtcc ggatagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 889

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 889

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60

gtgcagttgg tccagttctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc agaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggc taccatgacg gtggacacga gcattctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 890

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 890

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagttctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcattctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctgcgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggccaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 891

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 891

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagttctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgtcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggaattatc aaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc agggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcattctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 892

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 892

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagctcgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttata cgaaccttta gtggggatct ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 893

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 893

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagctcgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggagtatac aaacctata gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagtcca aggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gagctgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 894

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 894
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtcctg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgttatgc attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat gggacttata agaacctata gtgggggagt tacttacaac 240
cagaagtcc agggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 895

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 895
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtcctg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat cggagtatac cgaaccttta gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagtcca agggtagggg taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 896

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 896
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtcctg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat cggagtatac cgaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240
cagaagtcc gggaaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 897
<211> 411
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 897

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccatttcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgttatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat cggagttatc caaacctata gtgggggact ttcttacaac 240
cagaagttca ggggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcattccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 898
<211> 411
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 898

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccatttcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgcc 120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240
cagaagttcc agggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 899
<211> 411
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 899

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgggggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttata cgaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 900

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 900

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttata caaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagtcca ggggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 901

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 901

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc aaaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagtcc gggatagggc taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgagg cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcgggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 902

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 902

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgtgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac cttaccggt tatgcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttata cgaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagtcc gggatagggc taccatgacg gtggacaaga gtattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 903

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 903

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgtgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac cttaccgaa tatgcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttata agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagtcca agggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 904

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 904

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggca tggagtggat gggacttata agaacctata gtgggggagt tacttacaac	240
cagaagttcc gggaaagggt taccatgacg gtggacaaga gcattctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 905

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 905

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggca tggagtggat gggacttata agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac	240
cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gtatctccac tgcctacatg	300

gaactgagtc ggctacgaag cgatgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 906

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 906

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac	240
cagaagtcc gggatagggg taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgta cagtttcgag c	411
<210> 907	
<211> 411	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VH regions from germlined variants	
<400> 907	
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccatttcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggct tggagtggat gggacttata cgaaccttta gtggggaagt ttcttacaac	240
cagaagtcc aggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgta cagtttcgag c	411
<210> 908	
<211> 411	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VH regions from germlined variants	
<400> 908	
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccatttcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgtcatgc attgggtgag gcaagcacct	180
ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac	240
cagaagtcc ggggtagggg taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgta cagtttcgag c	411

<210> 909
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 909
 atggattgga ctiggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

 cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggttacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
 <210> 910
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 910
 atggattgga ctiggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

 tgcaaagggt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggca tggagtggat gggacttata agaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240
 cagaagttcc ggggtagggc taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
 <210> 911
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 911

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagctcgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat cggacttata cgaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240
cagaagtcca ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 912

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 912

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagctcgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat gggagtatac agaacctata gtgggggtgt tacttacaac 240
cagaagtcca aggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 913

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 913

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagctcgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagtatac agaacctata gtgggggagt tacttacaac 240
cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 914

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 914

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgttatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttatt cgaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagtcca gggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 915

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 915

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagtattc agaacctata gtgggggtct ttcttacaac 240

cagaagtcca ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgccattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 916

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400>	916	
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60	
gtgcagttgg tccagtcctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120	
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgt attgggtgag acaagcacct	180	
ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaacctata gtgggggagt tacttacaac	240	
cagaagtcc agggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg	300	
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360	
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411	
<210>	917	
<211>	411	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Additional VH regions from germlined variants	
<400>	917	
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60	
gtgcagttgg tccagtcctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120	
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgc attgggtgag acaagcacct	180	
ggacaaggct tggagtggat cggacttatc agaacctata gtgggggagt tacttacaac	240	
cagaagtcc gggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg	300	
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360	
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acattcgtca cagtttcgag c	411	
<210>	918	
<211>	411	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Additional VH regions from germlined variants	
<400>	918	
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60	
gtgcagttgg tccagtcctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120	
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct	180	
ggacaaggca tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtggggatct ttcttacaac	240	
cagaagttca agggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg	300	

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360
glacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 919

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 919

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat gggagtattc agaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240
cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360
glacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 920

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 920

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttata cgaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240
cagaagttcc aggatagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360
glacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 921

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 921

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagtcca ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 922

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 922

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ctattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt ggaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttata agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagtcca ggggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 923

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 923

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagttca ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 924

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 924

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttata cgaacctata gtggggatct ttcttacaac 240

cagaagttca aggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 925

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 925

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttata agaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatttccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcttattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 926

<211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 926
 atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagggt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat cggacttatac agaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240
 cagaagtcc agggtagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
 <210> 927
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 927
 atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat gggacttatac cgaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240
 cagaagtcc agggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacaaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
 <210> 928
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 928
 atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgc attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggca tggagtggat gggagtattc caaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240
 cagaagticc aggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 929

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 929

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggca tggagtggat gggacttatt cgaacctata gtggggatct ttcttacaac 240
 cagaagtcca ggggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 930

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 930

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgc attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat gggagtattc cgaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagticc aggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 931
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 931
 atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

 tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat gggacttata aaaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240
 cagaagtcca gggaaagggt taccatgacg gtggacaaga acatctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
 <210> 932
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 932
 atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggca tggagtggat gggacttata agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240
 cagaagtcca aggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

 <210> 933
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 933

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggtt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat tggagttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240
cagaagttcc aggatagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 934

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 934

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggact tacttacaac 240
cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 935

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 935

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggtt cagggtacac ctttaccgga tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240
cagaagttcc gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acattcgtca cagtttcgag c 411

<210> 936

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 936

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcggttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagtattc agaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagtcca aggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 937

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 937

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacctg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgccatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatt cgaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagtcca gggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 938

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 938
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat cggacttatac agaacctttg gtggggatgt tacttacaac 240
cagaagtcca ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 939
<211> 411
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 939
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat gggacttatac agaacctata gtgggggtgt ttcttacaac 240
cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acattcgtca cagtttcgag c 411

<210> 940
<211> 411
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 940
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat gggagtatac cgaacctata gtgggggtct tacttacaac 240

cagaagttcc gggatagggg taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 941

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 941

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgtgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac cttaccgaa tatgcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttata agaaccttta gtgggggtct ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggg taccatgacg gtggacaaga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtaagga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 942

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 942

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgtgccg ctaccggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagggt cagggtacac cttaccggt tatgcatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggacttata cgaaccttta gtgggggtct ttcttacaac 240

cagaagttcc gggatagggg taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 943

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 943

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgc attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggca tggagtggat gggagtattc agaaccttta gtgggggagt ttcttacaac	240
cagaagtacc aggaagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 944

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 944

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgc attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggca tggagtggat gggacttatt cgaaccttta gtggggatct ttcttacaac	240

cagaagtcca gggtagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 945

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 945

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagtattc cgaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagtacc agggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 946

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 946

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat cggacttatt cgaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagtacc gggtaggggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 947

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 947

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgc attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttatt agaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagtacc aggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 948

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 948

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagctcgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaacctata gtgggggagt ttcttacaac 240

cagaagtcca gggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 949

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 949

atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ttactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagctcgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240

cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 950

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 950
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtcctg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggca tggagtggat gggacttata agaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240
cagaagtcc ggcataggtg taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgta cagtttcgag c 411

<210> 951

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 951
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtcctg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat gggacttata cgaaccttta gtgggggagt ttcttacaac 240
cagaagtcca aggttaggtg taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgta cagtttcgag c 411

<210> 952

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 952
atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtcctg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat cggagtatac agaaccttta gtggggatgt ttcttacaac 240
cagaagtcc aggaagggc taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 953
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 953

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcac ccatttcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccggt tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat gggagtattc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240
 cagaagttcc ggcatagggt taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgctaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 954
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 954

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccatttcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggca tggagtggat gggacttattc agaacctata gtggggaagt tacttacaac 240
 cagaagttca gggaaagggc taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 955
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 955

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagctctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaaccttta gtgggggagt tacttacaac 240

cagaagttcc ggggtagggc taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 956

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 956

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagctctgg gactgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgccatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttattc agaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240

cagaagttcc aggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 957

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 957

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagctctgg ggctgagggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggacttattc agaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagtcc ggggtagggg taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 958

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 958

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaaggtt cagggtacac cttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttatc cgaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagtcc ggggaagggt taccatgacg gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 959

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 959

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggtgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac cttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggca tggagtggat gggagttatc aaaccttta gtgggggtgt tacttacaac 240

cagaagtcc gggggagggt taccatgaca gtggacacga gcattccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgccaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 960

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 960

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgga tatgcatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggca tggagtggat gggagtattc agaaccttta gtggggatgt tacttacaac	240
cagaagttcc gggaaagggc taccatgacg gtggacaaga gcattctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 961

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 961

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggct tggagtggat cggagtattc cgaaccttta gtggggatgt ttcttacaac	240
cagaagtcca aggaagggc taccatgacg gtggacacga gcattctccac tgcctacatg	300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<210> 962

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 962

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120

tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggct tggagtggat gggacttatac agaacctata gtggggatgt ttcttacaac	240
cagaagtcc aggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgta cagtttcgag c	411
<210> 963	
<211> 411	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VH regions from germlined variants	
<400> 963	
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccatttcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggct tggagtggat gggagtatac aaaaccttta gtgggggagt ttcttacaac	240
cagaagtcc gggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcccattg gggtcaggga acactcgta cagtttcgag c	411
<210> 964	
<211> 411	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VH regions from germlined variants	
<400> 964	
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccatttcag	60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct	180
ggacaaggct tggagtggat gggacttatac agaacctata gtggggatgt ttcttacaac	240
cagaagtcc ggggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg	300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgta cagtttcgag c	411

<210> 965
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 965
 atggattgga ctiggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg gactgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat cggagttatc cgaacctata gtggggaagt ttcttacaac 240
 cagaagttcc ggggtagggt taccatgacg gtggacacga gcattctccac tgcctacatg 300
 gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
 <210> 966
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 966
 atggattgga ctiggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
 gtgcagttgg tccagtctgg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
 tgcaaagggt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
 ggacaaggct tggagtggat cggagttatc caaaccttta gtgggggtct tacttacaac 240
 cagaagttcc aggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcattctccac tgcctacatg 300
 gaactaagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360
 gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411
 <210> 967
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VH regions from germlined variants
 <400> 967

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat cggagtattc aaaaccttta gtgggggtgt ttcttacaac 240
cagaagttcc agggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 968

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 968

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg gactgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180
ggacaaggct tggagtggat gggacttatt cgaaccttta gtggggatgt tacttacaac 240
cagaagttcc ggggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 969

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 969

atggattgga cttggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60
gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggacttatt cgaacctata gtggggatgt ttcttacaac 240
cagaagttca gggatagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 970

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 970

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat gggagttaac agaacttta gtgggggtgt ttcttacaac 240

cagaagtcc ggggtagggt tatcatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 971

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400> 971

atggattgga ctggcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag 60

gtgcagttgg tccagtctgg ggctgagggt aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc 120

tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct 180

ggacaaggct tggagtggat cggagttaac cgaacctata gtggggatgt tacttacaac 240

cagaagtcc aggaagggt taccatgacg gtggacaaga gcatctccac tgcctacatg 300

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact 360

gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c 411

<210> 972

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VH regions from germlined variants

<400>	972	
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60	
gtgcagttgg tccagtcctg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120	
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgat tatgctatgt attgggtgag acaagcacct	180	
ggacaaggct tggagtggat cggagttatc agaacctata gtggggaagt ttcttacaac	240	
cagaagtcc agggtagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg	300	
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360	
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411	
<210>	973	
<211>	411	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Additional VH regions from germlined variants	
<400>	973	
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60	
gtgcagttgg tccagtcctg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120	
tgcaaagctt cagggtacac ctttaccgaa tatgcatgt attgggtgag acaagcacct	180	
ggacaaggca tggagtggat gggagttatc cgaacctata gtgggaatgt ttcttacaac	240	
cagaagtcca agggaagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg	300	
gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcaa aagcggcact	360	
gtacgtggct ttgcctattg gggtcaggga acactcgtca cagtttcgag c	411	
<210>	974	
<211>	411	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Additional VH regions from germlined variants	
<400>	974	
atggattgga cttagcgcat tctgttcctt gttgctgccg ctactggcgc ccattctcag	60	
gtgcagttgg tccagtcctg ggctgaggtg aagaaacccg gtgcttcggt gaaagtgtcc	120	
tgcaaaggtt cagggtacac ctttaccgaa tatgctatgt attgggtgag acaagcacct	180	
ggacaaggct tggagtggat gggagttatc agaacctata gtggggatgt ttcttacaac	240	
cagaagtcc aggatagggt taccatgacg gtggacacga gcatctccac tgcctacatg	300	

gaactgagtc ggctacgaag cgacgataca gcggtatact actgtgcca aagcggcact	360
gtacgtggct ttgcctattg gggtcgggga acactcgtca cagtttcgag c	411

<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

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1000

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctgtctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgtctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399

<210> 1001

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1001

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctgtctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgtctca tctactgggc ttctacacgg	240

gaatcaggtg taccgcatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1002	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1002	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccttgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgcatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1003	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1003	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagtgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccttgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgcatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcata	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1004	
<211> 396	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1004

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggtgtctc ctggcgaaag agcgaccatc	120
aactgcaagt cctctcaaag cctgtgtaat agtagtaatc agaagaacta ctcacttgg	180
tatcatcaga aaccaggaca acctcccaaa ttgtcatctt actgggcttc tacacgggaa	240
tcaggtgtac cggataggtt cactggaagt ggatctggca cagactttac gctgacaatc	300
agttccgttc aggcagagga tgttccgtc tactattgtc agaacgaata ctcatctcc	360

tatacctttg ggcaaggac caagttggag attaag	396

<210> 1005

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1005

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggtgtctt ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgtct aatagtggta atcagaagaa ctacctctt	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgtct tctactgggc ttctacacgg	240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca	300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399

<210> 1006

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1006

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcagggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1007

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1007

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctctgtct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggtg atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ctctacacgg 240

gaatcagggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1008

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1008

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctctgtct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggtg atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcagggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1009

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1009

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgtctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1010

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1010

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgtctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgacg 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1011

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400>	1011	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60	
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120	
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180	
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg	240	
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300	
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gttctaccatt gtcagaacga ttactcattt	360	
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399	
<210>	1012	
<211>	399	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Additional VK regions from germlined variants	
<400>	1012	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60	
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120	
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact	180	
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg	240	
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300	
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gttctactatt gtcagaacga ttactcatat	360	
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399	
<210>	1013	
<211>	399	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Additional VK regions from germlined variants	
<400>	1013	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60	
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120	
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagttagta atcagaagaa ctacctcact	180	
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240	
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300	

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1014	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1014	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1015	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1015	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1016	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1016

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgtcg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1017

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1017

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgtcg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgtcgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1018

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1018

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgtcg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1019	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1019	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctctctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1020	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1020	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctctctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1021	
<211> 399	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1021

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgtctc tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399

<210> 1022

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1022

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgtctc tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca	300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399

<210> 1023

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1023

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggaatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1024	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1024	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggaatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga tcaactattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1025	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1025	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggaatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatct	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399

<210> 1026
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VK regions from germlined variants
 <400> 1026
 atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
 gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
 atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180
 tggatatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240
 gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300
 atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360
 ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399
 <210> 1027
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VK regions from germlined variants
 <400> 1027
 atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
 gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
 atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180
 tggatatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240
 gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300
 atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360
 ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399
 <210> 1028
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VK regions from germlined variants
 <400> 1028

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgtctc tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcattt 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1029

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1029

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagttagta atcagaagaa ctacctctct 180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgtctc tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1030

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1030

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgtctc tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1031

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1031

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgtctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1032

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1032

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgtctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1033

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400>	1033	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60	
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120	
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact	180	
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240	
gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300	
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360	
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399	
<210>	1034	
<211>	399	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Additional VK regions from germlined variants	
<400>	1034	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60	
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120	
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggtg atcagaagaa ctacctcact	180	
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240	
gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300	
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360	
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399	
<210>	1035	
<211>	399	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Additional VK regions from germlined variants	
<400>	1035	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60	
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120	
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggtg atcagaagaa ctacctctct	180	
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240	
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300	

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1036

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1036

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctctctct ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag cactgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1037

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1037

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctctctct ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcacc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1038

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1038

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggaaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1039

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1039

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1040

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1040

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcagggtg taccgcatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1041	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1041	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagtgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcagggtg taccgcatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1042	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1042	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgtctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggtg atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcagggtg taccgcatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttctg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1043	

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1043

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1044

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1044

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1045

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1045

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gatatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1046

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1046

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180
tggtatcacc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcattt 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1047

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1047

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180
tggtatcacc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1048
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VK regions from germlined variants
 <400> 1048
 atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctgtctct ggattagcgg tgcctatggc 60
 gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

 atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180
 tggatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240
 gaatcaggtg taccgtagat gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300
 atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360
 ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399
 <210> 1049
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VK regions from germlined variants
 <400> 1049
 atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctgtctct ggattagcgg tgcctatggc 60
 gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
 atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180
 tggatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240
 gaatcaggtg taccgtagat gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300
 atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360
 ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

 <210> 1050
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VK regions from germlined variants
 <400> 1050

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgtctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1051

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1051

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgtctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1052

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1052

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgtctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1053

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1053

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1054

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1054

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1055

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1055

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcacc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatct 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1056

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1056

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1057

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1057

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1058	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1058	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctgtctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccttgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1059	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1059	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctgtctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccttgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1060	
<211> 399	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1060

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399

<210> 1061

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1061

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg	240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399

<210> 1062

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1062

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccgcatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgacg 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1063

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1063

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagtgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagttagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccgcatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1064

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1064

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccgcatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1065

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1065

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1066

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1066

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1067

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1067
 atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
 gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
 atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180
 tggatatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240
 gaatcaggtg taccggaatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300
 atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1068

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1068
 atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
 gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
 atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180
 tggatatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggaatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300
 atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360
 ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1069

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1069
 atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
 gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
 atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180
 tggatatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240
 gaatcaggtg taccggaatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399
<210> 1070
<211> 399
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1070
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgtcg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgtca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1071
<211> 399
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Additional VK regions from germlined variants
<400> 1071
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttgcctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgtcg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgtca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300

atcagtttcg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcattt 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399
<210> 1072
<211> 399
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1072

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1073

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1073

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1074

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1074

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1075	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1075	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctctctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1076	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1076	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctctctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggtg atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggacag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1077	
<211> 399	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1077

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgtctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399

<210> 1078

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1078

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc acattgtctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca	300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399

<210> 1079

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1079

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggtg atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgगतag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1080	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1080	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtcc ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgगतag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1081	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1081	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggtg atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgगतag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399

<210> 1082
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VK regions from germlined variants
 <400> 1082

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
 gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
 atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180
 tggatatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgtctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300
 atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360
 ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1083
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VK regions from germlined variants
 <400> 1083

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
 gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180
 tggatatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgtctca tctactgggc ttctacacgg 240
 gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300
 atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360
 ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1084
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VK regions from germlined variants
 <400> 1084

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgtctc tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1085

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1085

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgtctc tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1086

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1086

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgtctc tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1087

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1087

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttctg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1088

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1088

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggtg atcagaagaa ctacctcacc 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ctctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1089

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400>	1089	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60	
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120	
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact	180	
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg	240	
gaatcaggtg taccgcatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300	
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat	360	
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399	
<210>	1090	
<211>	399	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Additional VK regions from germlined variants	
<400>	1090	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60	
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120	
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact	180	
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240	
gaatcaggtg taccgcatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300	
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt	360	
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399	
<210>	1091	
<211>	399	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Additional VK regions from germlined variants	
<400>	1091	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60	
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttgtctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120	
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct	180	
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240	
gaatcaggtg taccgcatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300	

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1092

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1092

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1093

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1093

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1094

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1094

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgtctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgtctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1095

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1095

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgtctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgtctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1096

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1096

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgtctg aatagtggtg atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acagcctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcagggtg taccgcatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1097	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1097	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcaac agaagccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcagggtg taccgcatag gttctccgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1098	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1098	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcagggtg taccgcatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1099	

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1099

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1100

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1100

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcatct 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1101

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1101

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1102

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1102

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctctgtct ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180
tggtatcacc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacaaactt tacgctgaca 300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1103

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1103

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc ctctctgtct ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagttagta atcagaagaa ctacctcact 180
tggtatcacc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1104
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VK regions from germlined variants
 <400> 1104
 atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60
 gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

 atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180
 tggatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240
 gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300
 atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360
 ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399
 <210> 1105
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VK regions from germlined variants
 <400> 1105
 atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60
 gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
 atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180
 tggatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240
 gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca 300
 atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360
 ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

 <210> 1106
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Additional VK regions from germlined variants
 <400> 1106

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1107

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1107

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcattt 360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1108

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1108

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240
gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1109

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1109

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgactcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1110

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1110

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaaatgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatct 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1111

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1111

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact 180

tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcattt 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1112

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1112

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca 300

atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat 360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag 399

<210> 1113

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1113

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc 60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc 120

atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctctct 180

tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg 240

gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatct	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1114	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1114	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccc ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga atactcattt	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1115	
<211> 399	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Additional VK regions from germlined variants	
<400> 1115	
atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgctct ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccgatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttcct ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga atactcata	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399
<210> 1116	
<211> 399	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1116

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat	360

ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399

<210> 1117

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1117

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60
gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtagta atcagaagaa ctacctcact	180
tggtatcaac agaaaccagg acaacctccc aaatcgctca tctactgggc ttctacacgg	240

gaatcaggtg taccggatag gttctctgga agtggatctg gcacagactt tacgtgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctaccatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399

<210> 1118

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Additional VK regions from germlined variants

<400> 1118

atggtgttac agactcaggt gttcatctcc cttctgtctt ggattagcgg tgcctatggc	60

gacatagtga tgactcagag ccctgattcg ttggctgtct ctcttggcga aagagcgacc	120
atcaactgca agtcctctca aagcctgctg aatagtggta atcagaagaa ctacctctct	180
tggtatcatc agaaaccagg acaacctccc aaattgctca tctactgggc ttctacacgg	240
gaatcaggtg taccggatag gttcactgga agtggatctg gcacagactt tacgctgaca	300
atcagttccg ttcaggcaga ggatgttgcc gtctactatt gtcagaacga ttactcatat	360
ccctatacct ttgggcaagg gaccaagttg gagattaag	399