



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I591074 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：101145785

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 05 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

C40B40/10 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/12/05 美國

61/566,778

2012/03/14 美國

61/610,905

(71)申請人：X 染色體有限公司(美國) X-BODY, INC. (US)

美國

(72)發明人：陳彥 CHEN, YAN (US)；華納 瑞秋 W WAGNER, RICHARD W. (US)；帕茲曼尼

沙巴 PAZMANY, CSABA (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 20050148001A1

WO 2008130704A2

審查人員：陳逸霖

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：16 共 299 頁

(54)名稱

P D G F 受體 β 結合多肽

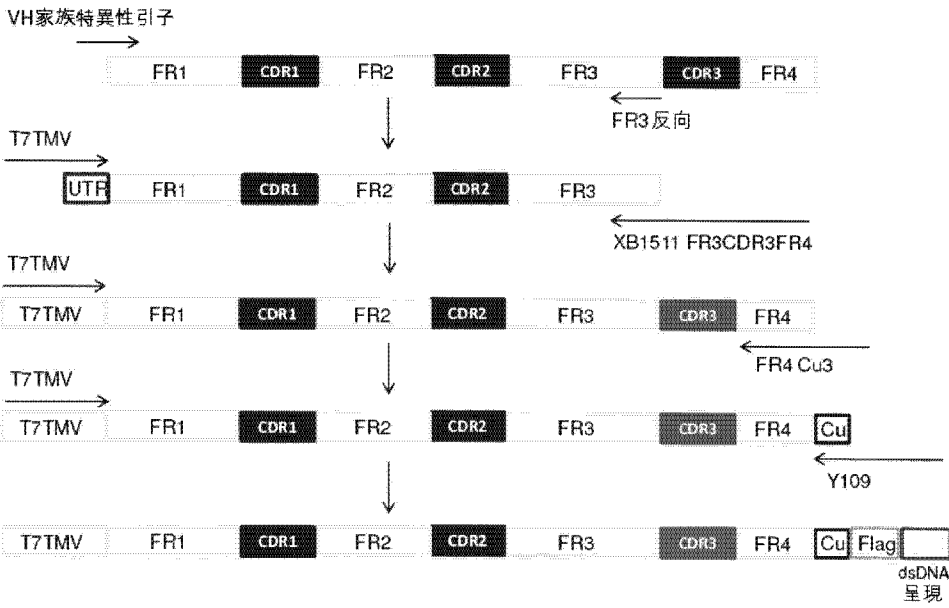
PDGFR RECEPTOR BETA BINDING POLYPEPTIDES

(57)摘要

本發明提供以高親和力特異性結合於目標抗原(例如人類抗原，例如人類 PDGFR β)之結合多肽(例如抗體或其片段)。本發明亦提供結合多肽之文庫、醫藥組合物，以及編碼結合多肽之核酸、重組表現載體及用於製造此等結合多肽之宿主細胞。本發明亦涵蓋使用本發明之結合多肽以診斷及治療疾病的方法。

The present invention provides binding polypeptides (e.g., antibodies or fragments thereof) that specifically bind to a target antigen (e.g., a human antigen, e.g., human PDGFR β) with high affinity. The invention also provides, libraries of binding polypeptides, pharmaceutical compositions, as well as nucleic acids encoding binding polypeptides, recombinant expression vectors and host cells for making such binding polypeptides. Methods of using binding polypeptide of the invention to diagnose and treat disease are also encompassed by the invention.

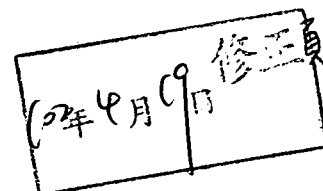
指定代表圖：



第 1 圖

公告本

發明專利說明書



中文說明書替換頁(102年4月)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※申請案號：101145785

※申請日期：101.12.5

※IPC 分類：C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C40B 40/10 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

PDGF 受體 β 結合多肽/PDGF RECEPTOR BETA BINDING POLYPEPTIDES

二、中文發明摘要：

本發明提供以高親和力特異性結合於目標抗原(例如人類抗原，例如人類 PDGFR β)之結合多肽(例如抗體或其片段)。本發明亦提供結合多肽之文庫、醫藥組合物，以及編碼結合多肽之核酸、重組表現載體及用於製造此等結合多肽之宿主細胞。本發明亦涵蓋使用本發明之結合多肽以診斷及治療疾病的方法。

三、英文發明摘要：

The present invention provides binding polypeptides (e.g., antibodies or fragments thereof) that specifically bind to a target antigen (e.g., a human antigen, e.g., human PDGFR β) with high affinity. The invention also provides, libraries of binding polypeptides, pharmaceutical compositions, as well as nucleic acids encoding binding polypeptides, recombinant expression vectors and host cells for making such binding polypeptides. Methods of using binding polypeptide of the invention to diagnose and treat disease are also encompassed by the invention.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【相關申請案】

本申請案主張 2011 年 12 月 5 日申請之美國臨時申請案 61/566,778 及 2012 年 3 月 14 日申請之美國臨時申請案 61/610,905 的優先權，該等臨時申請案均以全文引用的方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於 PDGF 受體 β 結合多肽。

【先前技術】

血小板源性生長因子(PDGF)為間葉活動來源之細胞中之強力致裂物質及化學引誘劑且涉及許多疾病之病理學。PDGF 係以二硫化物連接之二聚物形式存在，該二聚物係由兩條可組合形成三種獨特 PDGF 同功異型物 AA、BB 或 AB 之同源鏈 A 或 B 組成。PDGF 之所有同功異型物均藉由結合於細胞表面 PDGF 受體(PDGFR)來介導其細胞分裂促進作用。

PDGF 受體屬於酪胺酸激酶家族且由兩種受體同功異型物 α 及 β 組成。 α 及 β 同功異型物可藉由其獨特配位體結合特异性加以區分。PDGF β 受體可僅結合於 B 鏈(同功異型物 BB 及 AB)，而 PDGF α 受體可結合於 PDGF 之所有同功異型物。

PDGF 與細胞表面 PDGFR 之結合引起受體二聚化及反式自體磷酸化，進而又引起細胞內信號傳導事件，該等事件尤其會引起細胞增殖及細胞遷移。因此，阻斷 PDGF

結合及/或受體二聚化之 PDGFR 拮抗劑可用以治療或預防與 PDGFR 活化相關之疾病。

因此，在此項技術中需要可用以治療與 PDGFR 活化相關之疾病的新穎 PDGFR 拮抗劑。

【發明內容】

本發明提供以高親和力特異性結合於目標抗原(例如人類抗原，例如人類 PDGF)之結合多肽(例如抗體或其片段)。在一較佳實施例中，本發明提供以高親和力結合於 PDGFR β (例如人類 PDGFR β)且對抗 PDGFR β 活化之結合多肽。此等結合多肽尤其適用於治療 PDGFR β 相關疾病或病症(例如年齡相關之黃斑部變性(AMD))。本發明亦提供結合多肽之文庫、醫藥組合物，以及編碼結合多肽之核酸、重組表現載體及用於製造此等結合多肽之宿主細胞。本發明亦涵蓋使用本發明之結合多肽來偵測 PDGFR β 及調節 PDGFR β 活性之方法。

因此，在一態樣中，本發明提供一種經分離結合多肽，其包含 VH 域，其中作為分離域，VH 域以小於 100 pM 之 Kd 結合於抗原。

在另一態樣中，本發明提供一種特異性結合於 PDGFR β 之經分離結合多肽，其包含 SEQ ID NO: 1 中所述之 CDR3 序列。

在某些實施例中，結合多肽包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 1 中所述之 HCDR3 胺基酸序列。VH 域可進一步包括包含選自由 SEQ ID NO: 2-32 組成之群的胺基酸序

列之 HCDR2 及/或包含選自由 SEQ ID NO: 33-62 組成之群的胺基酸序列之 HCDR1。

在某些實施例中，多肽包含 VH 域，該 VH 域包含與選自由 SEQ ID NO: 318-368 組成之群的 VH 域胺基酸序列享有至少 80% (例如 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)胺基酸一致性之胺基酸序列。

在某些實施例中，多肽包含 VH 域，該 VH 域包含選自由 SEQ ID NO: 318-368 組成之群的胺基酸序列

在某些實施例中，結合多肽包含 VL 域。VH 域可進一步包括包含選自由 SEQ ID NO: 63-147 組成之群的胺基酸序列之 LCDR3、包含選自由 SEQ ID NO: 148-232 組成之群的胺基酸序列之 LCDR2 及/或包含選自由 SEQ ID NO: 233-317 組成之群的胺基酸序列之 LCDR1。

在某些實施例中，多肽包含 VL 域，該 VL 域包含與選自由 SEQ ID NO: 369-453 組成之群的 VL 域胺基酸序列享有至少 80% (例如 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)胺基酸一致性之胺基酸序列。

在某些實施例中，多肽包含 VL 域，該 VL 域包含選自由 SEQ ID NO: 369-453 組成之群的胺基酸序列。

在其他態樣中，本發明提供一種結合多肽，其如包含

SEQ ID No: 318 中所述之 VH 域胺基酸序列之結合多肽結合於 PDGFR β 上之相同抗原決定基。在一較佳實施例中，結合多肽包含與選自由 SEQ ID NO: 318-368 組成之群的 VH 域胺基酸序列享有至少 80% 胺基酸一致性 (例如 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%) 之 VH 域胺基酸序列。

在另一態樣中，本發明提供一種結合多肽，其與包含 SEQ ID No: 318 中所述之 VH 域胺基酸序列之結合多肽競爭結合於 PDGFR β 。在一較佳實施例中，結合多肽包含與選自由 SEQ ID NO: 318-368 組成之群的 VH 域胺基酸序列享有至少 80% 胺基酸一致性之 VH 域胺基酸序列。

在某些實施例中，本發明之結合多肽抑制 PDGFR β 活性。在一實施例中，PDGFR β 活性係藉由對抗 PDGF 與 PDGFR β 之結合來抑制。在另一實施例中，PDGFR β 活性係藉由對抗 PDGFR β 二聚化來抑制。

在某些實施例中，本發明之結合多肽以小於 100 pM 之 Kd 及/或以小於 10^{-3} s^{-1} 之脫附速率結合於 PDGFR β 。

在某些實施例中，本發明之結合多肽特異性結合於小鼠及人類 PDGFR β 。

在某些實施例中，本發明之結合多肽以小於 5 nM 之 IC50 對抗 PDGF 與 PDGFR β 之結合、以小於 4 nM 之 IC50 抑制 PDGFR β 之配位體誘導性酪胺酸磷酸化、以小於 6 nM 之 IC50 抑制視網膜外被細胞遷移，及/或具有至少 68°C

之熔融溫度(T_m)。

在另一態樣中，本發明提供一種編碼本發明之結合多肽的經分離核酸。

在另一態樣中，本發明提供一種包含編碼本發明之結合多肽之經分離核酸的重組表現載體。

在另一態樣中，本發明提供一種表現本發明之結合多肽的宿主細胞。

在另一態樣中，本發明提供一種製造特異性結合於人類 PDGFR β 之結合多肽的方法，其包括將能夠表現本發明之結合多肽的宿主細胞於使得該宿主細胞產生結合多肽之條件下進行培養。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之結合多肽及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

在另一態樣中，本發明提供一種用於治療疾病或病症 PDGFR β 相關疾病或病症(例如年齡相關之黃斑部變性(AMD)或癌症)之方法，該方法包括向有需要之受試者投與本發明之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供不成對 VH 域之多樣文庫，其中文庫各成員結合於人類 PDGFR β 。在一較佳實施例中，文庫各成員包含 SEQ ID NO: 1 中所述之 CDR3 胺基酸序列及在於 FR1-FR3 區域之多樣性。在一較佳實施例中，文庫為核酸呈現文庫(例如 DNA 呈現文庫)。

在另一態樣中，本發明提供穩定 VH/VL 對之多樣文庫，其中文庫各成員結合於人類 PDGFR β 。在一較佳實施例

中，文庫各成員包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 1 中所述之 CDR3 胺基酸序列。在一較佳實施例中，VL 域為人類 VL 域。在一較佳實施例中，文庫為核酸呈現文庫 (例如 DNA 呈現文庫)。

【實施方式】

本發明提供以高親和力特異性結合於目標抗原 (例如人類抗原) 之結合多肽 (例如抗體或其片段)。在一較佳實施例中，本發明之結合多肽以高親和力結合於 PDGFR β (例如人類 PDGFR β) 且抑制 PDGFR β 活性。此等結合多肽尤其適用於治療 PDGFR β 相關疾病或病症 (例如年齡相關之黃斑部變性 (AMD))。本發明亦提供結合多肽之文庫、醫藥組合物，以及編碼結合多肽之核酸、重組表現載體及用於製造此等結合多肽之宿主細胞。本發明亦涵蓋使用本發明之結合多肽來偵測 PDGFR β 及調節 PDGFR β 活性之方法。

1. 定義

為使本發明可較容易地理解，首先定義某些術語。

如本文所用，術語「PDGFR β 」係指血小板源性生長因子受體 β 。此項技術中熟知 PDGFR β 核苷酸及多肽序列。示範性人類 PDGFR β 胺基序列闡述於 GenBank 保藏 GI: 4505683 中且示範性小鼠 PDGFR β 胺基序列闡述於 GenBank 保藏 GI: 226371752 中。

如本文所用，術語「PDGF」係指血小板源性生長因子。此項技術中熟知 PDGF 核苷酸及多肽序列。示範性人類

PDGF 胺基序列闡述於 GenBank 保藏 GI: 4505681 中且示範性小鼠 PDGF 胺基序列闡述於 GenBank 保藏 GI: 400744 中。

如本文所用，術語「結合多肽」係指含有抗體之抗原結合位點之全部或一部分(例如重鏈及/或輕鏈可變域之全部或一部分，例如重鏈可變域之至少 HCDR3)以使結合多肽特異性識別目標抗原的多肽。結合多肽之非限制性實例包括抗體或其片段，及已變為包含抗體之抗原結合位點之全部或一部分的免疫球蛋白樣域(例如纖維結合蛋白域)。

如本文所用，術語「抗體」係指包含四條多肽鏈，即兩條重鏈(H)鏈及兩條輕(L)鏈藉由雙硫鍵互連之免疫球蛋白分子，以及其多聚物(例如 IgM)。各重鏈包含重鏈可變區(縮寫為 VH)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個域，即 CH1、CH2 及 CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(縮寫為 VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個域(CL1)。VH 區及 VL 區可進一步再分成稱為互補決定區(CDR)之高變區，穿插有稱為構架區(FR)之較保守區。

如本文所用，術語抗體之「抗原結合部分」包括特異性結合抗原以形成複合物之任何天然存在的以酶促方式可獲得之合成或基因工程改造之多肽或醣蛋白。抗體之抗原結合片段可使用任何適合之標準技術例如源於完整抗體分子，該等標準技術諸如為蛋白分解或重組遺傳工程改造技術，其涉及操作及表現 DNA 編碼抗體可變域及

視情況選用之恆定域。抗原結合部分之非限制性實例包括：(i) Fab 片段；(ii) F(ab')₂ 片段；(iii) Fd 片段；(iv) Fv 片段；(v) 單鏈 Fv (scFv) 分子；(vi) dAb 片段；及 (vii) 由模擬抗體高變區 (例如經分離互補決定區 (CDR)) 之胺基酸殘基組成之最小識別單元。表述「抗原結合部分」亦涵蓋其他工程改造分子，諸如雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體及微型抗體。

如本文所用，術語「VH 域」及「VL 域」分別係指單一抗體可變重鏈域及輕鏈域，其包含 FR (構架區) 1、2、3 及 4 及 CDR (互補決定區) 1、2 及 3 (參見 Kabat 等人, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest. (NIH 出版物第 91-3242 期, Bethesda)。

如本文所用，術語「FR1-FR3」係涵蓋 FR1、CDR2、FR2、CDR2 及 FR3 但排除 CDR3 及 FR4 區之 VH 區。

如本文所用，術語「不成對」係指 VH 或 VL 分別未連接 (共價或非共價) 於互補 VL 或 VH 域。

如本文所用，術語「互補 VL 或 VH 域」係指分別與 VH 或 VL 域締合以形成 VH/VL 對之 VL 或 VH 域。

如本文所用，術語「VH/VL 對」係指單一 VH 與單一 VL 域之非共價二聚體，其中 VL 與 VH 域係以類似於在完整四聚免疫球蛋白分子中所觀察到之方式締合，且該二聚體可特異性結合於至少一種目標抗原。「穩定 VH/VL 對」為不顯示取代基 VH 與 VL 域在生理條件下顯著解離之 VH/VL 對。

如本文所用，術語「CDR」或「互補決定區」意謂見於重鏈與輕鏈多肽之可變區內之非相連抗原結合位點。Kabat 等人, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)及 Kabat 等人, Sequences of protein of immunological interest. (1991), 及 Chothia 等人, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987) 及 MacCallum 等人, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)已描述了此等特定區域，其中該等定義包括當彼此相比較時胺基酸殘基之重疊或子集。闡述涵蓋如上文引用之參考文獻各自所定義之 CDR 的胺基酸殘基以便比較。較佳地，術語「CDR」為如 Kabat 依據序列比較所定義之 CDR。

如本文所用，術語「構架(FR)胺基酸殘基」係指免疫球蛋白鏈之構架區中之彼等胺基酸。如本文所用，術語「構架區」或「FR 區」包括作為可變區之部分而非 CDR (例如使用 CDR 之 Kabat 定義)之部分的胺基酸殘基。

如本文所用，術語「特異性結合於」係指結合多肽以至少約 1×10^{-6} M、 1×10^{-7} M、 1×10^{-8} M、 1×10^{-9} M、 1×10^{-10} M、 1×10^{-11} M、 1×10^{-12} M 或 1×10^{-12} M 以上之 Kd 結合於抗原，及/或以比其對非特異性抗原之親和力大至少兩倍的親和力結合於抗原之能力。然而應瞭解，結合多肽能夠特異性結合於兩種或兩種以上在序列中相關之抗原。舉例而言，本發明之結合多肽可特異性結合於人類與非人類(例如小鼠或非人類靈長類動物) PDGFR β 。

如本文所用，術語「抗原」係指由結合多肽所識別之結合位點或抗原決定基。

如本文所用，術語「核酸呈現文庫」係指任何技術上公認之活體外細胞-游離表型-基因型連接呈現，其包括(不限於)例如以下中所述者：美國專利第 7,195,880 號；第 6,951,725 號；第 7,078,197 號；第 7,022,479 號；第 6,518,018 號；第 7,125,669 號；第 6,846,655 號；第 6,281,344 號；第 6,207,446 號；第 6,214,553 號；第 6,258,558 號；第 6,261,804 號；第 6,429,300 號；第 6,489,116 號；第 6,436,665 號；第 6,537,749 號；第 6,602,685 號；第 6,623,926 號；第 6,416,950 號；第 6,660,473 號；第 6,312,927 號；第 5,922,545 號；及第 6,348,315 號，及 WO2010/011944，該等專利均以全文引用的方式併入本文中。

如本文所用，術語「載體」意欲指能夠輸送其已連接之另一核酸的核酸分子。一種類型之載體為「質體」，其係指內部可接合其他 DNA 區段之圓形雙股 DNA 環。另一類型之載體為病毒載體，其中其他 DNA 區段可接合至病毒基因組。某些載體能夠在引有其之宿主細胞(例如具有細菌複製起點之細菌載體，及遊離型哺乳動物載體)中自體複製。其他載體(例如非遊離型哺乳動物載體)在引入宿主細胞中時可整合至宿主細胞之基因組中，藉此連同宿主基因組一起複製。此外，某些載體能夠引導其可操作地連接之基因之表現。此等載體在本文中稱作「重組表現載體」(或簡稱「表現載體」)。一般而言，表現載體在重組 DNA 技術中之效用經常呈質體形式。術語「質體」

與「載體」可互換使用。然而，本發明意欲包括表現載體之此等其他形式，諸如病毒載體(例如複製缺陷反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)，其提供等效功能。

如本文所用，術語「宿主細胞」意欲指已引有重組表現載體之細胞。應瞭解，此術語意欲不僅指特定受試者細胞，而且指此細胞之子代。因為後代中可能因突變或環境影響而出現某些修改，所以此子代實務上可能不與親本細胞相同，但仍包括於如本文所用之術語「宿主細胞」之範疇內。

如本文所用，術語「治療」係指本文所述之治療或預防措施。「治療」方法採用向受試者，例如患有 PDGFR β 相關疾病或病症(例如 AMD)或易患此疾病或病症之受試者投與本發明之抗體或抗原結合部分，以預防、治癒、延遲疾病或病症或復發性疾病或病症、降低其嚴重性，或改善其一或多種症狀，或以延長受試者存活期以超出無此治療時之預期存活期。

如本文所用，術語「PDGFR β 相關疾病或病症」包括與 PDGFR β 活性相關之疾病病況及/或症狀。示範性 PDGFR β 相關疾病或病症包括(但不限於)年齡相關之黃斑部變性(AMD)及癌症。

如本文所用，術語「有效量」係指當向受試者投與時足以實現如本文所述之 PDGFR β 相關疾病或病症之治療、預後或診斷的結合多肽之量。治療有效量將視所治療之受試者及疾病病狀、受試者體重及年齡、疾病病狀之嚴

重性、投藥方式及其類似因素而變化，其可由一般技藝人士輕易確定。投與劑量可介於例如約 1 ng 至約 10,000 mg、約 1 μ g 至約 5,000 mg、約 1 mg 至約 1,000 mg、約 10 mg 至約 100 mg 本發明之結合多肽的範圍內。可調整給藥方案以提供最佳治療反應。有效量亦為結合多肽之任何毒性作用或有害作用(亦即副作用)均已減到最小及/或有利效果顯得更重要之量。

如本文所用，術語「受試者」包括任何人類或非人類動物。

如本文所用，術語「表面電漿子共振」係指一種光學現象，其允許藉由例如使用 BIAcore™系統(Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ)來偵測生物感測器基質內之蛋白質濃度變化來分析即時相互作用。

如本文所用，術語「 K_D 」係指特定結合多肽/抗原相互作用之平衡解離常數。

如本文所用，術語「脫附速率」係指特定結合多肽/抗原相互作用之解離速率(K_{off})。

如本文所用，術語「抗原決定基」係指在本發明之結合分子中與特異性抗原結合位點相互作用之抗原決定子。單一抗原可具有一個以上抗原決定基。因此，不同抗體可結合於抗原上之不同區域且可具有不同生物作用。抗原決定基可為構形抗原決定基或線性抗原決定基。構形抗原決定基係藉由來自線性多肽鏈之不同區段的空

間併接胺基酸產生。線性抗原決定基為藉由多肽鏈中相鄰胺基酸殘基產生之抗原決定基。

II. 結合多肽

在一態樣中，本發明提供包含 VH 域之結合多肽，其中作為經分離域，VH 域以小於約 200 pM (例如約 200、190、180、175、170、160、150、140、130、120、110、100、95、90、80、75、70、65、60、55、50、40、30、20、10、5 或 1 pM 或 1 pM 以下)之 Kd 結合於抗原。

在另一態樣中，本發明提供特異性結合於 PDGFR β 且抑制 PDGFR β 活性之結合多肽(例如抗體或其抗原結合片段)。此等結合多肽尤其適用於治療 PDGFR β 相關疾病或病症(例如年齡相關之黃斑部變性或 AMD)。

一般而言，本發明之 PDGFR β 結合多肽包含特異性結合於 PDGFR β 之重鏈 CDR3 (HCDR3)胺基酸序列。一種適用於本發明之結合多肽的非限制性 HCDR3 序列為 SEQ ID NO: 1 (HGGDRSY)中所述之重鏈 CDR3 胺基酸序列。在其他實施例中，重鏈 CDR3 序列為 SEQ ID NO: 1 之變異體，其相對於 SEQ ID NO: 1 包含至少一個(例如一、二或三個)保守胺基酸取代。

可併有特異性結合於 PDGFR β 之重鏈 CDR3 胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 1 (HGGDRSY)中所述之 CDR3 胺基酸序列)的任何結合多肽均可用於本發明之結合多肽中，包括(不限於)抗體或其片段，及免疫球蛋白樣域。適合之免疫球蛋白樣域包括(不限於)纖維結合蛋白域(參見例如

Koide 等人, (2007), *Methods Mol. Biol.* 352: 95-109, 其以全文引用的方式併入本文中)、DARPin (參見例如 Stumpp 等人, (2008) *Drug Discov. Today* 13 (15-16): 695-701, 其以全文引用的方式併入本文中)、蛋白質 A 之 Z 域(參見 Nygren 等人, (2008) *FEBS J.* 275 (11): 2668-76, 其以全文引用的方式併入本文中)、脂質運載蛋白(Lipocalin)(參見例如 Skerra 等人, (2008) *FEBS J.* 275 (11): 2677-83, 其以全文引用的方式併入本文中)、Affilin (參見例如 Ebersbach 等人, (2007) *J. Mol. Biol.* 372 (1): 172-85, 其以全文引用的方式併入本文中)、Affitin (參見例如 Krehenbrink 等人, (2008). *J. Mol. Biol.* 383 (5): 1058-68, 其以全文引用的方式併入本文中)、Avimer (參見例如 Silverman 等人, (2005) *Nat. Biotechnol.* 23 (12): 1556-61, 其以全文引用的方式併入本文中)、Fynomer (參見例如 Grabulovski 等人, (2007) *J Biol Chem* 282 (5): 3196-3204, 其以全文引用的方式併入本文中)及 Kunitz 域肽(參見例如 Nixon 等人, (2006) *Curr Opin Drug Discov Devel* 9 (2): 261-8, 其以全文引用的方式併入本文中)。

在一較佳實施例中，PDGFR β 結合多肽為抗體或其抗原結合片段，其包含 VH 域及/或 VL 域。表 1-4 中闡述適用於本發明之示範性 CDR、VH 及 VL 胺基酸序列。因此，在某些實施例中，結合多肽可包含 HCDR3 (SEQ ID NO: 1) 以及 HCDR2 及/或 HCDR1 序列，其各自獨立地選自表 1 中所述之重鏈 HCDR2 或 HCDR1 序列中任一者。在某些實

施例中，本發明之結合多肽可進一步包含輕鏈 CDR，其各自獨立地選自表 2 中所述之輕鏈 CDR1、CDR2 或 CDR3 序列中任一者。舉例而言，本發明之結合多肽可包含表 3 中所述之重鏈可變(VH)域中任一者，視情況與表 4 中所述之輕鏈可變(VL)域中任一者成對。

表 1. 示範性抗 PDGFR β 抗體之重鏈 CDR 胺基酸序列

純系 名稱	CDR3	SEQ ID NO.	CDR2	SEQ ID NO.	CDR1	SEQ ID NO.
XB1511	HGGDRSY	1	GIPIFGTANYAQKFQG	2	SYAIS	33
G2	HGGDRSY	1	GIPIFGTANYAQKFQG	2	GYAIS	34
XB2202	HGGDRSY	1	GILPILKTPNYAQRFGG	3	RHAIS	35
C05.	HGGDRSY	1	GVLPILKTPNYAQRFGG	4	RHAIS	35
E2.	HGGDRSY	1	WINPNSGNTGYAQKFQG	5	DYYIQ	36
A3.	HGGDRSY	1	WINPNSGGTYFAQKFQG	6	DYYIQ	36
C3.	HGGDRSY	1	GILPILKTPNYAQRFGG	3	DYYIQ	36
F10.	HGGDRSY	1	WINPDSGGTYFAQKFQG	7	DYYIQ	36
C12.	HGGDRSY	1	WMNPDSGGTIYAQKFQG	8	DYYIQ	36
H2.	HGGDRSY	1	WLNPNSGDTHSAQKFQG	9	AYYIQ	37
B1.	HGGDRSY	1	WINPNNGNTTYAQKFQG	10	DYYIH	38
E11.	HGGDRSY	1	GIPIFGTANYAQKFQG	2	DYYIH	38
H1.	HGGDRSY	1	WINPNSGGTNSAPKFQG	11	DYHLH	39
E6.	HGGDRSY	1	WINPNSGGTNYAQKFQG	12	DYYLH	40
A1.	HGGDRSY	1	WIVVGSNTNYAQKFQE	13	SSAVQ	41
H7.	HGGDRSY	1	WIVVGSNTNYAQKFQE	13	SSAMQ	42
G04.	HGGDRSY	1	WIVVGSNTNYAQKFQE	13	SYAIS	33
B2.	HGGDRSY	1	VINTGVGSTNYAQKFQG	14	NYQVQ	43
A7.	HGGDRSY	1	VINTGVGSTNYAQKFQG	14	NYPVQ	44
H3.	HGGDRSY	1	LSNPSGDITYAPKFQG	15	NSFMQ	45
B4.	HGGDRSY	1	LSNPSGDITYAPKLQG	16	NSFMQ	45
D06.	HGGDRSY	1	VISYDGSNKYYADSVKG	17	SYGMH	46
F3.	HGGDRSY	1	WISADNGNTNYAQKFQE	18	SHGMS	47
A12.	HGGDRSY	1	WISADNGNTKYAQKFQD	19	SHGMS	47
G3.	HGGDRSY	1	GFDPEDGETIYAQKFQG	20	ELSMH	48
H12.	HGGDRSY	1	GIPIFGTANYAQKFQG	2	DNYVH	49
G12.	HGGDRSY	1	GIIPVSGTPNYAQKFQG	21	AYPIS	50
C06.	HGGDRSY	1	GIPIFGTANYAQKFQG	2	GHYIH	51
C11.	HGGDRSY	1	GIPIFGTANYAQKFQG	2	NDYIH	52
F08.	HGGDRSY	1	GIPIFGTANYAQKFQG	2	SSYIH	53
E9.	HGGDRSY	1	ITYPADSTTVYSPSFQG	22	NYWIG	54
E11.	HGGDRSY	1	RINNDGSSTSYADSVKG	23	SYWMH	55
C08.	HGGDRSY	1	RISIDGTTTTYADSVQG	24	AFWMH	56
XB2708	HGGDRSY	1	FILFDGNNKYYADSVKG	25	SYGMH	46
D03.	HGGDRSY	1	RINADGTSTAYAESVKG	26	NDWMH	57
A10.	HGGDRSY	1	LIYSDGSTYYADSVKG	27	DYAMN	58
C09.	HGGDRSY	1	AIDGSGGTTYAGSVKG	28	NNAMS	59
A06.	HGGDRSY	1	HISNDGSITRYADSVKG	29	GHWMH	60

C05.	HGGDRSY	1	RIKTDGSSTSYADSVKG	30	SNWMH	61
H01.	HGGDRSY	1	RISSDGSTTAYADSVRG	31	SDWMH	62
G07.	HGGDRSY	1	RISSDGSTAYADSVKG	32	SDWMH	62

表 2. 示範性抗 PDGFR β 抗體之輕鏈 CDR 胺基酸序列

純系 名稱	CDR3	SEQ ID NO.	CDR2	SEQ ID NO.	CDR1	SEQ ID NO.
B10.	HQSSSLPWT	63	AYQSVS	148	RASQTIGSTLH	233
H10.	HQSSSLPHT	64	SSQSFS	149	RASQSIGSSLH	234
F10.	RASQSIGSGLH	65	ASQSMS	150	HQSSSLPWT	235
B12.	HQTSSLPLT	66	ASQPFS	151	RASQSIGIKLH	236
B11.	QQYGSSPWT	67	GASSRAS	152	RASQSVSSNYLA	237
E7.	QQYGSSPQT	68	GASSRAT	153	RASQSVSSSYLA	238
E8.	QQYGSSPPYT	69	GASSRAT	154	RASQSVSSSYLA	239
H8.	QQYAGSPFT	70	GASSRAT	155	RASQSVSSNYLA	240
H12.	QQFGSSPWT	71	GASRRAT	156	RASQSVRSSYVA	241
F8.	QQYGSSPLT	72	VASRRVT	157	SGGRSNIGGNAVN	242
D11.	QQYGASPRT	73	GASSRAT	158	RASQNITSNFFA	243
G8.	QQYGSALLT	74	DASNRAA	159	RASQSLSGTYLA	244
H9.	QQYGN SWT	75	RASTRAT	160	RASEDIYNNYLA	245
H11.	HQSRNLPFT	76	ASQSFS	161	RASQSIGSSLH	246
G12.	HQSRSFPLT	77	SSQSI S	162	RASESIGTALH	247
E11.	QQYETSWT	78	RASTRAT	163	RTSQILHSQYLA	248
F12.	RDGLNHLV	79	GENNRPS	164	QGDTLRTCYAS	249
C8.	GTWDSLSVVI	80	YDNYQRFS	165	SGSTSNIGKNFVS	250
A8.	HQTGSFPYT	81	LASQSFS	166	RASRYIGSNLH	251
B8.	LLSYSGPRVV	82	DTSNKQS	167	GSSTGAVTSGHSPF	252
F7.	QQSYRTPFS	83	WASTRES	168	KSSXSLLYRSNNKNYLA	253
B7.	QVWDS SSVI	84	RDSNRPS	169	GGANIANKNVH	254
G9.	KSRDSSAMRWV	85	GKDNRPS	170	QGDSLRTYYAS	255
A9.	LLYFNPTRV	86	DTHNRHS	171	GSSTGAVTSGHYPY	256
A11.	GADHGRV	87	GIVGSKGD	172	TLSSGYSNYKVD	257
E12.	QVWHSGVI	88	FSDSRPS	173	GGNNIGSKSVH	258
H7.	HQSRSSH T	89	YASQSFS	174	RASQNIGNSLH	259
A10.	QSFDVYSHEVV	90	GNNQRPS	175	TRCTGNIASHFVQ	260
C11.	MQSTHFPFT	91	EVSKRFS	176	KSSQSL LNSDDGKTYLY	261
D10.	QQYDSPPWT	92	DASHLEA	177	QASHDISNYLN	262
D12.	QQHDT SQWT	93	GASSRAA	178	RASQSVSR TYLA	263
C7.	MQGLHIPHT	94	EVSGRFS	179	KSSQSL LHSDGKTHLF	264
D7.	MQSTHQWT	95	SVSKRDS	180	RSSHSLVHSDGNIYLN	265
C9.	QQYDSYSRT	96	EASRL ES	181	RASQSISWLA	266
C12.	QQSFSMRT	97	GASGLQS	182	RTSQGIRNYLS	267
D8.	QQYVNSRT	98	DASNRAT	183	RASQSVTSNYLA	268
D9.	QQYNDFFT	99	GASTRAT	184	RASQSVSSKLA	269
G7.	MQATQFPS	100	KISNRMS	185	RSSESPVHSDGNIYLS	270
G11.	QQYGD S VFT	101	GGSI RAS	186	RASQSVSSRNLA	271
F9.	QQSYSTPRT	102	AASTLHY	187	RASDNIGNYLN	272
E9.	QESYSTLLYT	103	AASRLQS	188	RASESISNYLN	273
B1.	QVWESGSEHYV	104	DDSDRPS	189	GGNNIGYDSVH	274
E6.	QVWESTSDHPT	105	YDNDRPS	190	GGNNIGATTV	275
F3.	QVWDS S SDHWV	106	YDS DRPS	191	GGNNIGSKSVH	276
H4.	QVWDS S SGHRG V	107	DDSDRPS	192	GGNNIVSKGVH	277

H5.	QVWDSATDHVV	108	SDRDRPS	193	GGNNLGSKIVH	278
B5.	QVWDSDRHHVV	109	DDYGRPS	194	AGNNIGGKSVQ	279
G6.	QVWDINDDYAV	110	QDTRKPS	195	SGDNLGHTNAC	280
C1.	QQYVSSPPMYT	111	GASSRAT	196	TASQSVSSTYLT	281
F1.	QQYVTYPLT	112	GASNLEG	197	RASQNIIDYDLA	282
A3.	QQYDSVPLT	113	GASTLES	198	QASQVIDKYVN	283
B4.	QQYEDLPSF	114	EASNLET	199	QASQDIFHYLN	284
B6.	QQYGSFPYS	115	AASNRRAT	200	RASQSFGSNYLA	285
F2.	QQYQNPPFT	116	GASNLER	201	QASQFIHIYLN	286
D3.	QQYKTFPHT	117	AASYLQT	202	RASQDVGIYVA	287
G2.	QQYHSYPYT	118	KVSTLES	203	RASQDINTWLA	288
A4.	QQYNNVLR	119	EASNLET	204	QASQDISNWL	289
G4.	QQYKNWPTF	120	GASTRAT	205	RVSQNVFSDLA	290
D5.	QQYNNWPPWT	121	AASLTHY	206	RASDNIGNYLN	291
A1.	QQRSGNVTF	122	EASTRAT	207	RASQSVSSFLA	292
H2.	QHYHTYPFT	123	QASSLKT	208	RATESISIWLA	293
E2.	QQYYLTPTFTVT	124	WASTRES	209	KSSQSVLYSSNNKNYLA	294
F4.	QQTNTFPLT	125	RATNLQS	210	RASQDISSWLA	295
C5.	QQYHTTPYT	126	WASTRES	211	KSSQSVLYSSNNRNYLA	296
E5.	QQSFSSPWT	127	AASNLQS	212	RASQTFTSHLN	297
F6.	QQSFTTLVT	128	SASTLQS	213	RASQSVNVYLN	298
G5.	CQQFNSYPLS	129	DASTLQT	214	RASQDISSSLA	299
A5.	GADHGSNSLVY V	130	VGTGGIVGSRG D	215	TVSSGYRSYEVD	300
D6.	GADHGSNSDFVY V	131	VGTGGIVGSRG D	216	TLSSDYSSYNVD	301
E4.	AAWDDSLNGPV	132	TNNQRPS	217	SGSSTNIGSNAVN	302
F5.	AAWDDRLSGPV	133	TTDRRPS	218	SGGGSNIGSNFGY	303
G1.	ATWDDDLSPNK WV	134	TTNQRPS	219	SGSSSNIGSNSVD	304
E3.	MQALQTSWT	135	LGSNRAS	220	RSSQSLHNSNGYNFLD	305
A2.	MQGTHWPYT	136	QVSTRDS	221	CDDTVSTLPAHP	306
D1.	MQSRNLPKT	137	EASSRFS	222	KSSQSLVHRDGKTYLY	307
C4.	MVWYSAWV	138	RSDSDRHQGS	223	TLSSGFNVVSYNIY	308
E1.	HVLDSSTIVI	139	RDTNRPS	224	AGNNIGTYVH	309
A6.	HQYNNWPLYT	140	GASTRAT	225	RASQSVSSNLA	310
H1.	NSRDSSGYLLL	141	GKNTRPS	226	QGDSLRYYAS	311
B2.	LLSYSGAGV	142	DASNKHS	227	GSSTGAVTSGHYPY	312
C2.	LQDYSFPYT	143	DSSTLQS	228	RPSQDIGTDLG	313
G3.	QAWDSSHAV	144	QDTRKPS	229	SGDELKYKYTC	314
H3.	QSEDSRGPV	145	KDTERPS	230	SGSTFPKLYSF	315
D4.	VQATHFPVT	146	KISNRFS	231	RSESSEVHDDGNTYLS	316
C6.	CSYTTGSTLYL	147	DVNRPS	232	TGTSDDVGRYDYS	317

表 3. 示範性抗 PDGFRβ 抗體之重鏈可變域 (VH) 胺基酸序列。

純系名稱	VH 胺基酸序列		SEQ ID NO.
	對重組人類 PDGFRβ 之 VH 初級選擇之序列		
A4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSAISWVROAPGQGLEWMGGIPIFGTANVAQKFQGRVTITADESTAYMELSSLRSEDTAVVYCAIHGGDRSYWGQGT	TVSS	318
B4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAISWVROAPGQGLEWMGGIPIFGTANVAQKFQGRVTITADESTAYMELSSLRSEDTAVVYCAIHGGDRSYWGQGT	TVSS	319
G2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYAISWVROAPGQGLEWMGGIPIFGTANVAQKFQGRVTITADESTAYMELSSLRSEDTAVVYCAIHGGDRSYWGQGT	TVSS	320
	對人類 2 輪及對小鼠 PDGFRβ 目標 2 輪來改組及選擇之 (XB1511) 構架		
XB2202	QVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFSRHAISWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	321
C4.	QVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFSRHAISWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	322
B12.	QVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFSRHAISWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	323
D07.	QVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFSRHAISWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	324
C05.	QVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFSRHAISWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	325
E05.	QVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGGTFSRHAISWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	326
E2.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFDYYIQWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	327
A3.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFDYYIQWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	328
C3.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFIDYYIQWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	329
F10.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFIDYYIQWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	330
C12.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFIDYYIQWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	331
H2.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFIDYYIQWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	332
F11.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFIDYYIQWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	333
B1.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFIDYYIQWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	334
E11.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFIDYYIQWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	335
H1.	EVQLLESGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFIDYHLHWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	336
E6.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFIDYHLHWVROAPGQGLEWIGGILPILKTPNVAQRFQGRVTINADESTVYMEMSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	337
A1.	QVQLVQSGPEVKKPGTSVKISCKASGFTFTSSAQVWVROARGQRLEWIGWVWVSGGNTNVAQKFQERVITITRDMSTISAYMELSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	338
H7.	QVQLVQSGPEVKKPGTSVKISCKASGFTFTSSAQVWVROARGQRLEWIGWVWVSGGNTNVAQKFQERVITITRDMSTISAYMELSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	339
G04.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGFTFTSSAQVWVROARGQRLEWIGWVWVSGGNTNVAQKFQERVITITRDMSTISAYMELSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	340
B2.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGFTFTSSAQVWVROARGQRLEWIGWVWVSGGNTNVAQKFQERVITITRDMSTISAYMELSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	341
A7.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGFTFTSSAQVWVROARGQRLEWIGWVWVSGGNTNVAQKFQERVITITRDMSTISAYMELSSLRSEDTAVVYCAT	HGGDRSYWGQGT	342

H3.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFITNSFMDQWVRQVPGQRLWVGLSNPSGDTYVAPKFKQGRVTMTTDTATSTFYMELSLRSDDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	343
B4.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFITNSFMDQWVRQVPGQRLWVGLSNPSGDTYVAPKFKQGRVTMTTDTATGTFYMELSLRSDDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	344
H05.	EVQLVQSGGGVWQPGGSLRLSCAASGFTFRSGMHWVRQAPGKGLWVAFILFDGNKKYADSVKGRFTISDSSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	345
D06.	QVQLVQSGGGVWQPGGSLRLSCAASGFTFRSGMHWVRQAPGKGLWVAFISYDGSNKKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYCAKHGDRSWGQGTILTVSS	346
F3.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFISHGMSWVRQAPQGQGLEWMGWISADNGNTNIAQKFKQERVITTRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	347
A12.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFISHGMSWVRQAPQGQGLEWMGWISADNGNTKVAQKFDQDRVTLLTDTSTAYLELRLSDDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	348
G3.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKVSGYTLTSLMSHWVRQAPGKGLWMMGGFDPEGETIYAQKFKQGRVTMTTRDTISITAYMELSSLRSEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	349
F05.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTLTSLMSHWVRQAPGKGLWMMGGFDPEGETIYAQKFKQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	350
H12.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFITDNYVHWVRQAPQGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFKQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	351
G12.	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGAFAFPISWVRQAPQGQGLEWMGGIIPVSGTPNVAQKFKQGRVTITADKSTYAYMELSSLRSEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	352
C06.	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCMASGYTFTGHYHWWVRQAPQGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFKQGRVTITADESTSTAYTELSSLRSEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	353
C11.	QVQLVQSGAAVKKPGASVKVSRKASGYTFTNDYHWWVRQAPQGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFKQGRVTITADESTSTAYTELSSLRSEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	354
F08.	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSSYHWWVRQAPQGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFKQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	355
E9.	QVQLVESGAEVKRPGESLQISCKASGYRFTNYMGWVRQMPGKGLWMMGITYPADSTTVSPFGQQTISADKSTVFLQWSSLRSEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	356
E11.	QVQLVESGGGVWQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMHWVRQAPGKGLWVSRINNDGSSTSYADSVKGRFTISRDTAKNTLYLQMNLSRAEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	357
H11.	QVQLLESAGAEVKNPASVKVCKASGYPFSAIYIQWVRQAPQGQGLEWMGWLPNSGDTHSAQKFKQGRVTMTTRDTISITAYMELSLGLTSDDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	358
C08.	EVQLLESEGGLVQPGGSLRLSCTASGFSFNAFWMHWWVRQAPGKGLWVSRISIDGTTTAYADSVQGRFTISRDNARNTLYLQMNLSRAEDAAVYCATHHGDRSWVSGQGTILTVSS	359
	用人類PDGFRβ及脫附速率選擇來改組及選擇之(XB1511)構架	
XB2708	QVQLVQSGGGVWQPGGSLRLSCAASGFTSRSYGMHWVRQAPGKGLWVAFILFDGNKKYADSVKGRFTISSDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	360
D03.	QVQLVQSGGGVWQPGGSLRLSCVASGFTFGNDWMHWVRQAPGKGLWVSRINADGTSTAYAESVKGRTVSRDNNAKNTLYLQMNGLRAEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	361
A10.	QVQLVQSGGGVWQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMINWVRQAPGKGLWVSLYSDGSTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLRVEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	362
C09.	QVQLVQSGGALVQPGGSLRLSCAASGFTLSNNAMSWVRQAPGKRLEWVSAIDGSGGTTAYAGSVKGRFTISSDNKNTVFLQMNLSRAEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	363
A06.	QVQLVQSGGGVWQPGGSLRLSCAASGFTFSGHWMHWVRQVPGKGLWVSHISNDGSITRYADSVKGRFTVARDNAKNTMYLQMNLSRAEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	364
C05.	QVQLVQSGGGVWQPGGSLRLSCAASGFTFSSNWMHWVRQVPGKGLWVSRIKTDGSSTSYADSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMNLSRAEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	365
H01.	QVQLVQSGGGVWQPGGSLRLSCAASGFTLSSDWMHWVRQAPGKGLWVSRISDDGSTTAYADSVRGRFTISRDNNAKNTLYLQMNLSRAEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	366
G04.	QVQLVQSGGGVWQPGGSLRLSCAASGFTLSSDWMHWVRQAPGKGLWVSRISDDGSTTAYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	367
G07.	QVQLVQSGGGVWQPGGSLRLSCAASGFTFSSDWMHWVRQAPGEGVWVSRISDDGSTTAYADSVKGRFTISRDNNAKNTVSLQMNLSRAEDTAVYCATHHGDRSWGQGTILTVSS	368

表 4. 示範性抗 PDGFR β 抗體之輕鏈可變域(VL)胺基酸序列。

純系名稱	VL 胺基酸序列	SEQ ID NO.
	來自 XB1511 成對之 PR2 VL 序列	
B10.	QSVLTQSPDLQSVTPREKLTITCRASQTIGSTLHWYQQKPGQSPRLVIKAY QSVSGVPSRFSGSGSTEFTLTINGLEAEDAATYYCHQSSSLPWTFGQG TKLTVL	369
H10.	QSVLTQSPDFQSVSPKDKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPGQSPKLLIKYS SQSFSGVPSRFSGSGASGTEFTLTITGLEAEDAATYYCHQSSSLPHTFGQG TKLTVL	370
F10.	QSVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPGQSPKLLIRYA SQMSGVPSRFSGSGSGTDFLTISRLEVEDAAMYYCHQSSSLPWTFGQG TKLTVL	371
B12.	QSVLTQSPDFQSVTPKQNVFTTCRASQSIGIKLHWYQQKPDQSPKVLIKYA SQPFSGVPSRFSGSGSGTDFLTINSLEAEDAATYYCHQSSSLPLTFGGG TKLTVL	372
B11.	QSVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLIIYG ASSRASGIPVRVSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSPPWTFGQG TKLTVL	373
E7.	QSVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSPPWTFGQG TKLTVL	374
E8.	QSVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSPPWTFGQG TKLTVL	375
H8.	QSVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLIIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSPPWTFGQG TKLTVL	376
H12.	QSVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLIIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSPPWTFGQG TKLTVL	377
F8.	QSVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLIIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSPPWTFGQG TKLTVL	378
D11.	QSVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLIIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSPPWTFGQG TKLTVL	379
G8.	QSVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLIIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSPPWTFGQG TKLTVL	380
H9.	QSVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLIIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSPPWTFGQG TKLTVL	381
H11.	QSVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLITFAS QSFSGVPSRFSGSGSGTDFLTINSLEAEDAATYYCHQSRNLPHTFGG TKLTVL	382
G12.	QSVLTQSPDFQSVTPKEEVTITCRASESIGTALHWYQQKPDQSPKLLIKYSS QSISGVPSRFVGRGSETFTLTINSLEAENAATYYCHQSRNLPHTFGG TKLTVL	383
E11.	QSVLTQSPGTLSPGERATLSCRTSQILHSQYLAWYQQKRGQAPRLIIFR ASTRATGIPERFSGSGSGRDFVLTISRLEPEDSAVYYCQYQGSPPWTFGQG TKLTVL	384

	KVTVL	
F12.	QSVLTQDPVVSVALGQTVRITCQGDTLRTCASWYQQRPRQAPILVIYGE NNRPSGIPARFSGSSSGSTASLTITGAQAEDEGDYCHCRDGLNHLVFGG GTKVTVL	385
C8.	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSTSNIGKNFVSWYQHLPGTAPKLLIYD NYQRFSGIPDRFSGFKSGTSATLSITGLQTADADYCGTWDSSLSVIFGG GKLTVL	386
A8.	QAGLTQSPDFQSVTPKERVITICRASRYIGSNLHWYQQKPDQPPKLLIKLA SQSFSGVPPRFSGGGSGTDFTLTINGLEAEADAATYCHQTGSFPYTFGQGT KLTVL	387
B8.	QAVLTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGHSPFWFQQRPGQAPRTLI YDTSNKQSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYCLLSYSGPRVVF GGGTKVTVL	388
F7.	QAVVTQSPDSLAVSLGERATISCKSSXSLLYRSNNKNYLAWYQQKPGQPP RLISWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTVSRLRAEDAAVYCCQSYRTP FSFGPGTKVTVL	389
B7.	SYVLTQPLSVSVALGQTARISCGGANIANKNVHWYQLQPGQAPVLVIYRD SNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTITRAQARDEADYCCQVWDSSSVIIGGGT KVTVL	390
G9.	SYVLTQDPAVSVALGQTVRITCQGDLSRTYASWYRQKPGQAPVLVYFGK DNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYCKSRDSSAMRWVFG GGTKLTVL	391
A9.	NFMLTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGHYPYWFQKPGQVPRTFI YDTHNRHSWTPVRFSGSLFGGKAALTLSGAQPEDEAEYCLLYFNPTRVF GGGTKLTV	392
A11.	NFMLTQPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGPRFVMR VGTGGIVGSKGDGIPDRFVLSGSLNRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHGRV FGGGTKLTVL	393
E12.	QPVLTPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYHLRPGQAPVLVIYFD SDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYCCQVWHSGVIFGGGTK LTVL	394
H7.	QPVLTSQSLDFQSVTPKEKVTITCRASQNIGNSLHWYQQKPNQSPKVLKY ASQSFSGVPSRFSGSGFGTDFTLTINSLEPEDAATYCHQSRSSHTFGQGT KLTVL	395
A10.	EIVLTQSPGNLSLSPGERATLSCTRCTGNIASHFVQWYQQRPGSSPTTVIF GNNQRPSGVSDRFSGSIDSSNSASLTISRKTEDEADYCCQSFVVSHEV VFGGGTKLTVL	396
C11.	QTVVTQTPVSLSVTPGQPASISCKSSQSLLNSDDGKTYLYWYLQRPQGPP HLLIYEVSKRFSGVPPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVFCMQSTHFP FTFGPGTKVTVL	397
D10.	NIQMTQSPVLSASLGDTVSITCQASHDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYD ASHLEAGVPSRFRSGSGSGTDFTLTINRLEPEDFAVYCCQYDSPPWTFGQ GTKLTVL	398
D12.	DVVLTPSPGTMSLSPGERATLSRASQSVSRTYLAWHQQKPGQAPRLLIY GASSRAAGIPDRFSGSGSGTDFTLSISRLEPEDFAVYCCQHDTSQWTFG QGTKLTVL	399
C7.	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTHLFWYLQRPQGSPQL LIYEVSGRFSGVSRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCMQGLHIPHTF GQGTKVEIK	400
D7.	DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSHSLVHSDGNIYLNWYHQRPGQSPR RLIYSVSKRDSGVPPDRFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYFCMQSTHQW TFGQGTKVEIK	401
C9.	VIWMTQSPSTVSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPNLLIYE ASRLESGIPSRFSGSGSGTEFTLTSSSLQPDFAFYCCQYDSYSRTFGQGT KVAIK	402

C12.	DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGIRNYLSWYQQKPAKAPKLLIHG ASGLQSGVPSRFSGSGSGTNFTLTISLQPEDFATYYCQQSFSMRTFGQGT KVEIK	403
D8.	EIVMTQSPGTLTLSPGEGATLSCRASQSVTSNYLAWYQQRPGASSLQSGQ APRLLIYDASNRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVNS RTFGQGTKVEIK	404
D9.	EIVMTQSPVTLSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDAIYYCQQYNDFTFGPGTKV DIK	405
G7.	EIVLTQTPLSPPVTLGQPASISCRSSESPVHSDGNIYLSWLHQRPGQPPRLL YKISNRMSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQATQFSPFG QGTKLEIK	406
G11.	EIVLTQSPGTLTLSPGEGATLSCRASQSVSSRLAWYQQKPGQAPRLLIYG GSIRASGTSTRFSGSGSGTDFTLTINRLEPEDFAVYYCQQYGDSVFTFGPGT KVDIK	407
F9.	NIQMTQSPSSLSASVGDRVNITCRASDNIGNYLNWYQHKPGKAPTCLIYA ASTLHYGVPSRFSGRSGSGTDFTVTISLQPEDSATYYCQQSYSTPRTFGQG TRVELK	408
E9.	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESISNYLNWYQQKPGKAPKLLLSAA SRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSLQPEDLATYYCQESYSTLLYTFGQGTK LEIK	409
	來自XB2202 VL成對之VL序列	
B1.	SYELTQPPSVSVAPGKTASITCGGNNIGYDSVHWYQQKPGQAPVLVVD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWESGSEHYVFG TGTQLTVL	410
E6.	LPVLTQPPSVSVAPGQTARISCGGNNIGATTVHWYQHRPGQAPVSVIFYD NDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWESTSDHPTFG GGTQLTVL	411
F3.	QSVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYYD SDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHWVFG GGTKLTVL	412
H4.	SYELTQSPSVSVPPGQTARITCGGNNIVSKGVHWYQQRPGQAPVLVVD DSDRPSGIPERFAGFNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSGHRGV FGGGTKVTVL	413
H5.	SYELTQPPSVSMAPGKTARITCGGNNLGSKIVHWYQQKPGQAPVVVIYS DRDRPSGVPERFSGSNSGNSATLTISGVEAGDEADYYCQVWDSATDHVV FGGGTKLTVL	414
B5.	SYELTQPPSVSVAPGQTATITCAGNNIGKSVQWYQQKPGQAPVVVVYD DYGRPSGIPERVSGSNSGNTATLTITRVEAGDEADYYCQVWDSDRHHVVF GGGTKLTVL	415
G6.	QLVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNLGHTNACWYQQNPGQSPVLVIYQ DTKRPSGIPERFSGSNSGNPATLTIXRVXAGDEANYCQVWDINDDYAVF GTGTXLTVL	416
C1.	QSVLTQSPGTLTLSPGERATLCTASQSVSSTYLTWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVSSPPMYTFGQ L	417
F1.	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTISCRASQNIIDYDLAWYQXKPGKAPXLLIYGA SNLEGGVPSXFSGXGSGTEFTLTISLQPDXSATYYCQQYVITYPLTFGQGR LEIK	418
A3.	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTQASQVIDKYVNWYRQRPGKAPELLIY GASTLESQVPSRFSGSGSGTQFTSITSVQPEDFATYICQQYDSVPLTFPG TILDVKRTVA	419
B4.	DIQLTQSPSSLSASIGDRVTITCQASQDIFHYLNWFQQKPGKAPKLLIYAS NLETGVPSRFSGSGSVTDFTFTISLQPEDATYYCQQYEDLPSFGGGTKVD IKRTVA	420

B6.	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSFSGSNYLAWYQHKGPGQAPRLIFAA SNRATGIPDRFTGSASGTDFTLTINRVEPEDLAVYYCQYGSFPYSFGQGT KLEIK	421
F2.	NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQFIHIYLNWYQQKLGKAPKLLIYGA SNLGRGVPSRFSGRGSETDFTFTIDSLQPEDIATYFCQQYQNPFTFGGGT KVEINGTVA	422
D3.	AIRMTQSPSSLSASIGDRISVTCRASQDVGIYVAWFQQKPGKPPRSLIYAAS YLQTAVPKFRGSGSGTDFTLTISDLQPDDFATYYCQYKTFPHTFGQGTK LDFKRTVA	423
G2.	VIWMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQDINTWLAWYQQKPGKAPKLLM FKVSTLESQDFSRFSGSGSGTEFTLTVSSLQPDDSAIYYCQYHSYPYTFGQ GTRLEIK	424
A4.	DVVMQTQSPSSLSASVGDRVITITCQASQDISNWLWYQQKPGKAPKLLIY EASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQYNNVLRFTGQ GTKVEIK	425
G4.	EIVMTXSPATLSVSPGERVTLSRVSNVFSDLAWYQRKTGQSPRLIHGA STRATGIPTRFSGSGSGTEFTLTISLXSDDFAVYYCQYQYKWPFTFGQGTK VEIK	426
D5.	AIQLTQSPSSLSASVGDRVNITCRASDNIGNYLNWYQHKGKAPTTLIYAA STLHYGVPSRFSGRGSGTDFTVTISSLRSDDFAVYYCQYQYNNWPPWTFGQ GTTVDIKRTVA	427
A1.	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSFLAWYQQKPGQAPRLIFEAS TRATGISARFSGSGSGTDFTLTISTLEPEDFAVYYCQQRSGVTFGQGTRE IK	428
H2.	DIQMTQSPSTLSASVGDTVITCRATESISIWLAWYQQEPGKAPNLLVSQ ASSLKTGVPSRFSASGSGTEFTLTISLHPDDFATYVCQHYHTYPFTFGPGT KVDMKRTVA	429
E2.	EIVLTQSPDSXAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPR LLIYWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISRLQAEDVAVYYCQYQYLTPTF TVTFGQGTKLEIK	430
F4.	DIQLTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKFLIYRA TNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPGDFATYYCQQTNTFPLTFGGGT KVEVKRTVA	431
C5.	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNRNYLAWYQKPGQPP KLLFYWASTRESGVSDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQYHTTP YTFGQGTKLEIK	432
E5.	VIWMTQSPSSLSASVGDRVSITCRASQTFTSHLNWYQQKPGQPPKLLIFA ASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLQATDFATYYCQSFSPWTFGQ GTTVDVKGTVA	433
F6.	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSVNVYLNWYQQKPGKAPKLLIYS ASTLQSGVPSRFTGSGSRTDFTLTINGLQPEDFATYYCQSFSTLTVTFPGGT RVDVTRTVA	434
G5.	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKPLIYDA STLQTVPSRFSGRASGTDFTLTIDSLQPEDFATYCCQQFNYSYPLSFGGGTK VELKRTVA	435
A5.	SYELTQPPSASASLGASVTLTCTVSSGYRSYEVDFWQQRPGKGRPFVMRV GTGGIVGSRGDGIPDRFSVWGSGLNRYLTIEDIQEEDSDYYCGADHGSG SNLVYVFGTGKTVL	436
D6.	QLVLTQPPSASASLGASVTLTCTLSSDYSSYNVDWYQQRPGMGPRFLMR VGTGGIVGSRGDGIPDRFSVKGSGLNRYLTIKNIQEEDESDDYCGADHGSG SDFVYVFGIGTKTLV	437
E4.	QSVLTQPPSASGTPGQRTVITSCSGSSTNIGSNVWYQQLPRTAPKLLIYT NNQRPSPGVDPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEANYCAAWDDSLNGPV FGGGTQLTVL	438
F5.	QSVLTQPPSASGTPGQTVIISCSGGGSNIGSNFGYWYQQFPGTAPKLLIYT	439

	TDRRPSGVPDRFSGSKSGTTASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDRLSGPVF GGGTQLTVL	
G1.	QTVVTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNSVDWYQQFPGSAPKLLIYT TNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDDDLSPNK WVFGGGTKLTVL	440
E3.	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNSGYNFLDWYLQKPGQSPQL LIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQALQTSWT FGQGKLEIK	441
A2.	DICRIRPLRLTIGTITIYNYNGCCDDTVSTLPAHPWTAGLHLQSPRRIMY QVSTRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPYTF GQGKLEIRRTVA	442
D1.	DIVMTQTPLSLSVTPGQPAAISCKSSQSLVHRDGKTYLYWYLQKPGHSPQ LLVYEASSRFGVPDRISGSASGTQFTLNISRVEAEDVGLYYCMQSRNLPKT FGQGKVEIK	443
C4.	SYELTQPTSLASPGASASLTCTLSGFNVVSYNIYWYQQKPGSPQYLLRY RSDSDRHQSGVPSRFGSGSKDASANAGILVISALQSDDEADYYCMVWYS AWVFGGG	444
E1.	SYELTQPLSVSVALGQTATITCAGNNIGTYVHWYQQRPGQAPVLMYR DTNRPSGISDRFSGSNSGDTATLTICGVQVGDEADYYCHVLDSSIVIFGG GTQLTVL	445
A6.	QSVLTQSPATLSVSPGERASLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLIYGA STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDAFYVYCHQYNNWPLYTFGQGT KLTVL	446
H1.	QSVLTQDPAVPVALGQTVRITCQGDLSRTYYASWYQQKPGQAPLLVIYK NTRPSGIPVRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGYLLLFGTG TKLTVL	447
B2.	QAVLTQEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGHYPYWFQKPGQAPRTLI YDASNKHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYCLLSYGAGVF GTGKVTVL	448
C2.	DIQMTQSPSSLSASVGDRAIACRPSQDIGTDLGWYQQKPGKAPKLLIFD SSTLQSGVPSRFGSLSGTDFTLTITNLQPEDFATYYCLQDYSFPYTFGQGTK LQIKRTVA	449
G3.	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDELKYKYTCWYHQKPGQSPVLLIYQDT KRPSGIPERFSGSRSENTATLTISGTQAMDEADYYCAWDSSHAVFGRGT QLTVL	450
H3.	H3SYVLTQPPSVSVFPGQTARITCSGSTFPKLYFWYQQKTGQAPLLVIYKD TERPSGIPERFSGSTSGTTVTLISGVQPEDDADYYCQSEDSRGPVFGGGT KVTVL	451
D4.	GVMVTQTPLSSLVTLGQPASISCRSSSESVVHDDGNTYLSWLQQRPGQPP RLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEPEDVGVYYCVQATHFPV TFGGGTRVEIK	452
C6.	QSALTQPASVSASPGQSVTISCTGTSDDVGRYDYVSWYQQHPGGAPKLIL YDVNRRPSGVSDRFSGSKSANKASLTISGLQADDEGDYCCSYTTGSTLYLF GTGTQLTVL	453

在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 1 之重鏈 CDR3 序列以及一或多種選自由 SEQ ID NO: 2-317 組成之群的 CDR 區胺基酸序列。在示範性實施例中，抗體或其抗原結合片段包含分別選自由以下組成之群的 HCDR3、HCDR2 及 HCDR1 胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、

2 及 3；1、2 及 34；1、3 及 35；1、4 及 35；1、5 及 36；
1、6 及 36；1、3 及 36；1、7 及 36；1、8 及 36；1、9
及 36；1、10 及 38；1、2 及 38；1、11 及 39；1、12
及 40；1、13 及 41；1、13 及 42；1、13 及 33；1、14
及 43；1、14 及 44；1、15 及 45；1、16 及 45；1、17
及 46；1、18 及 47；1、19 及 47；1、20 及 48；1、2 及
49；1、21 及 50；1、2 及 51；1、2 及 52；1、2 及 53；
1、22 及 54；1、23 及 55；1、24 及 56；1、25 及 46；1、
26 及 57；1、27 及 58；1、28 及 59；1、29 及 60；1、
30 及 61；1、31 及 62；及 1、32 及 62。

在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段進一步包含
分別選自由以下組成之群的 LCDR3、LCDR2 及 LCDR1 胺
基酸序列：SEQ ID NO: 63、148 及 233；64、149 及 234；
65、150 及 235；66、151 及 236；67、152 及 237；68、
153 及 238；69、154 及 239；70、155 及 240；71、156
及 241；72、157 及 242；73、158 及 243；74、159 及
244；75、160 及 245；76、161 及 246；77、162 及 247；
78、163 及 248；79、164 及 249；80、165 及 250；81、
166 及 251；82、167 及 252；83、168 及 253；84、169
及 254；85、170 及 255；86、171 及 256；87、172 及
257；88、173 及 258；89、174 及 259；90、175 及 260；
91、176 及 261；92、177 及 262；93、178 及 263；94、
179 及 264；95、180 及 265；96、181 及 266；97、182
及 267；98、183 及 268；99、184 及 269；100、185 及

270 ; 101、186 及 271 ; 102、187 及 272 ; 103、188 及 273 ; 104、189 及 274 ; 105、190 及 275 ; 106、191 及 276 ; 107、192 及 277 ; 108、193 及 278 ; 109、194 及 279 ; 110、195 及 280 ; 111、196 及 281 ; 112、197 及 282 ; 113、198 及 283 ; 114、199 及 284 ; 115、200 及 285 ; 116、201 及 286 ; 117、202 及 287 ; 118、203 及 288 ; 119、204 及 289 ; 120、205 及 290 ; 121、206 及 291 ; 122、207 及 292 ; 123、208 及 293 ; 124、209 及 294 ; 125、210 及 295 ; 126、211 及 296 ; 127、212 及 297 ; 128、213 及 298 ; 129、214 及 299 ; 130、215 及 300 ; 131、216 及 301 ; 132、217 及 302 ; 133、218 及 303 ; 134、219 及 304 ; 135、220 及 305 ; 136、221 及 306 ; 137、222 及 307 ; 138、223 及 308 ; 139、224 及 309 ; 140、225 及 310 ; 141、226 及 311 ; 142、227 及 312 ; 143、228 及 313 ; 144、229 及 314 ; 145、220 及 315 ; 146、231 及 316 ; 及 147、232 及 317 。

在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 1 中所述之 HCDR3 胺基酸序列，及分別選自由以下組成之群的 LCDR3、LCDR2 及 LCDR1 胺基酸序列：SEQ ID NO: 63、148 及 233 ; 64、149 及 234 ; 65、150 及 235 ; 66、151 及 236 ; 67、152 及 237 ; 68、153 及 238 ; 69、154 及 239 ; 70、155 及 240 ; 71、156 及 241 ; 72、157 及 242 ; 73、158 及 243 ; 74、159 及 244 ; 75、160 及 245 ; 76、161 及 246 ; 77、162 及 247 ; 78、163 及 248 ;

79、164 及 249；80、165 及 250；81、166 及 251；82、167 及 252；83、168 及 253；84、169 及 254；85、170 及 255；86、171 及 256；87、172 及 257；88、173 及 258；89、174 及 259；90、175 及 260；91、176 及 261；92、177 及 262；93、178 及 263；94、179 及 264；95、180 及 265；96、181 及 266；97、182 及 267；98、183 及 268；99、184 及 269；100、185 及 270；101、186 及 271；102、187 及 272；103、188 及 273；104、189 及 274；105、190 及 275；106、191 及 276；107、192 及 277；108、193 及 278；109、194 及 279；110、195 及 280；111、196 及 281；112、197 及 282；113、198 及 283；114、199 及 284；115、200 及 285；116、201 及 286；117、202 及 287；118、203 及 288；119、204 及 289；120、205 及 290；121、206 及 291；122、207 及 292；123、208 及 293；124、209 及 294；125、210 及 295；126、211 及 296；127、212 及 297；128、213 及 298；129、214 及 299；130、215 及 300；131、216 及 301；132、217 及 302；133、218 及 303；134、219 及 304；135、220 及 305；136、221 及 306；137、222 及 307；138、223 及 308；139、224 及 309；140、225 及 310；141、226 及 311；142、227 及 312；143、228 及 313；144、229 及 314；145、220 及 315；146、231 及 316；及 147、232 及 317。

在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段包含分別選

自由以下組成之群的 HCDR3、HCDR2 及 HCDR1 胺基酸序列：SEQ ID NO: 1、2 及 3；1、2 及 34；1、3 及 35；1、4 及 35；1、5 及 36；1、6 及 36；1、3 及 36；1、7 及 36；1、8 及 36；1、9 及 36；1、10 及 38；1、2 及 38；1、11 及 39；1、12 及 40；1、13 及 41；1、13 及 42；1、13 及 33；1、14 及 43；1、14 及 44；1、15 及 45；1、16 及 45；1、17 及 46；1、18 及 47；1、19 及 47；1、20 及 48；1、2 及 49；1、21 及 50；1、2 及 51；1、2 及 52；1、2 及 53；1、22 及 54；1、23 及 55；1、24 及 56；1、25 及 46；1、26 及 57；1、27 及 58；1、28 及 59；1、29 及 60；1、30 及 61；1、31 及 62；及 1、32 及 62，及分別選自由以下組成之群的 LCDR3、LCDR2 及 LCDR1 胺基酸序列：SEQ ID NO: 63、148 及 233；64、149 及 234；65、150 及 235；66、151 及 236；67、152 及 237；68、153 及 238；69、154 及 239；70、155 及 240；71、156 及 241；72、157 及 242；73、158 及 243；74、159 及 244；75、160 及 245；76、161 及 246；77、162 及 247；78、163 及 248；79、164 及 249；80、165 及 250；81、166 及 251；82、167 及 252；83、168 及 253；84、169 及 254；85、170 及 255；86、171 及 256；87、172 及 257；88、173 及 258；89、174 及 259；90、175 及 260；91、176 及 261；92、177 及 262；93、178 及 263；94、179 及 264；95、180 及 265；96、181 及 266；97、182 及 267；98、183 及 268；99、184 及 269；

100、185 及 270；101、186 及 271；102、187 及 272；
103、188 及 273；104、189 及 274；105、190 及 275；
106、191 及 276；107、192 及 277；108、193 及 278；
109、194 及 279；110、195 及 280；111、196 及 281；
112、197 及 282；113、198 及 283；114、199 及 284；
115、200 及 285；116、201 及 286；117、202 及 287；
118、203 及 288；119、204 及 289；120、205 及 290；
121、206 及 291；122、207 及 292；123、208 及 293；
124、209 及 294；125、210 及 295；126、211 及 296；
127、212 及 297；128、213 及 298；129、214 及 299；
130、215 及 300；131、216 及 301；132、217 及 302；
133、218 及 303；134、219 及 304；135、220 及 305；
136、221 及 306；137、222 及 307；138、223 及 308；
139、224 及 309；140、225 及 310；141、226 及 311；
142、227 及 312；143、228 及 313；144、229 及 314；
145、220 及 315；146、231 及 316；及 147、232 及 317。

在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 318-368 中所述之 VH 胺基酸序列中至少一者。

在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 369-453 中所述之 VL 胺基酸序列中至少一者。

在其他實施例中，抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 318、321 或 360 中所述之 VH 區胺基酸序列，與選自由 SEQ ID NO: 369-453 組成之群的 VL 區胺基酸序列成對。

在某些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含一或多種選自由 SEQ ID NO: 1-317 組成之群的 CDR 胺基酸序列，其中該一或多種 CDR 區胺基酸序列包含至少一個或一個以上保守胺基酸取代(例如 1、2、3、4 或 5 個保守胺基酸取代)。保守胺基酸取代包括一類胺基酸經同一類胺基酸取代，其中一類係由以下定義：共同物理化學胺基酸側鏈性質及自然界中所見之同源蛋白質中之高取代頻率，例如藉由標準 Dayhoff 頻率交換矩陣或 BLOSUM 矩陣測定。已分類出六大類胺基酸側鏈且其包括：I 類(Cys)；II 類(Ser、Thr、Pro、Ala、Gly)；III 類(Asn、Asp、Gln、Glu)；IV 類(His、Arg、Lys)；V 類(Ile、Leu、Val、Met)；及 VI 類(Phe、Tyr、Trp)。舉例而言，以 Asp 取代另一 III 類殘基(諸如 Asn、Gln 或 Glu)為保守取代。因此，抗 PDGFR β 抗體中之預測非必需胺基酸殘基較佳經同一類之另一胺基酸殘基置換。此項技術中熟知識別不消除抗原結合之胺基酸保守取代之方法(參見例如 Brummell 等人, Biochem. 32:1180-1187 (1993)；Kobayashi 等人, Protein Eng. 12(10):879-884 (1999)；及 Burks 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:412-417 (1997))。

在另一實施例中，本發明提供抗 PDGFR β 抗體或其抗原結合片段，其包含與 SEQ ID NO: 318-368 中所述之 VH 區胺基酸序列及/或 SEQ ID NO: 369-453 中所述之 VL 區胺基酸序列分別具有約 80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或

99%一致性之 VH 及/或 VL 區胺基酸序列。

在另一態樣中，本發明提供與包含 SEQ ID NO: 318 中所述之 VH 域胺基酸序列的抗體或其抗原結合片段結合於相同抗原決定基及/或交叉競爭之抗 PDGFR β 抗體。此等抗體可使用常規競爭結合分析(包括例如基於表面電漿子共振(SPR)之競爭分析)來識別。

在另一態樣中，本發明提供不成對 VH 域之多樣文庫，其中文庫各成員特異性結合於人類 PDGFR β 且其中多樣性處於 FR1-FR3 區中。在一較佳實施例中，文庫各成員包含特異性結合於人類 PDGFR β 之一致重鏈 CDR3 (例如 SEQ ID NO: 1 中所述之胺基酸序列)胺基酸序列，且其中多樣性處於 FR1-FR3 區中。

在另一態樣中，本發明提供穩定 VH/VL 對之多樣文庫，其中文庫各成員結合於人類 PDGFR β 。文庫各成員較佳包含 VH 域，該 VH 域包含 SEQ ID NO: 1 中所述之 CDR3 胺基酸序列。可使用此項技術中已知之任何方法來選擇穩定 VH/VL 對，該等方法包括(不限於)以全文引用的方式併入本文中之美國臨時專利申請案 61/453,106 中所述者。

任何類型之 VH 或 VL 域表現文庫均可用於本發明之方法中。適合之表現文庫包括(不限於)核酸呈現、噬菌體呈現及細胞表面呈現文庫(例如酵母、哺乳動物及細菌細胞)。在一較佳實施例中，文庫為根據以全文引用的方式併入本文中之 WO2010/011944 中所述之方法產生的核酸

呈現文庫。此項技術中熟知篩選表現文庫之方法。參見例如 Antibody Engineering: Methods and Protocols. Methods in Molecular Biology 第 248 卷, (B.K.C. Lo, Ed) Humana Press, 2004 (ISBN: 1-58829-092-1), 其以全文引用的方式併入本文中。

III. 經修飾結合多肽

在某些實施例中，本發明之結合多肽可包含一或多種修飾。修飾形式之本發明之結合多肽可使用此項技術中已知之任何技術製造。

i) 降低免疫原性

在某些實施例中，使用技術上公認之技術修飾本發明之結合多肽(例如抗體或其抗原結合片段)以降低其免疫原性。舉例而言，抗體或其片段可經嵌合化、人類化及/或去除免疫化。

在一實施例中，本發明之抗體或其抗原結合片段可為嵌合的。嵌合抗體為抗體之不同部分源自不同動物物種之抗體，諸如具有源自鼠類單株抗體之可變區及人類免疫球蛋白恆定區的抗體。此項技術中已知製造嵌合抗體或其片段之方法。參見例如 Morrison, Science 229:1202 (1985); Oi 等人, BioTechniques 4:214 (1986); Gillies 等人, J. Immunol. Methods 125:191-202 (1989); 美國專利第 5,807,715 號; 第 4,816,567 號; 及第 4,816,397 號，其以全文引用的方式併入本文中。為製造「嵌合抗體」

所開發之技術 (Morrison 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:851-855 (1984); Neuberger 等人, *Nature* 312:604-608 (1984); Takeda 等人, *Nature* 314:452-454 (1985)) 可用於合成該等分子。舉例而言, 編碼小鼠抗 PDGFR β 抗體分子之結合特異性的基因序列可與具有適當生物活性之人類抗體分子之序列融合在一起。如本文所用, 嵌合抗體為不同部分源自不同動物物種之分子, 諸如具有源自鼠類單株抗體之可變區及人類免疫球蛋白恆定區之分子, 例如人類化抗體。

在另一實施例中, 本發明之抗體或其抗原結合部分經人類化。人類化抗體具有包含來自非人類抗體之一或多個互補決定區 (CDR) 及來自人類抗體分子之構架區的結合特異性。人類構架區中之構架殘基經常經 CDR 供體抗體之相應殘基取代以改變、較佳地改良抗原結合。此等構架取代係藉由此項技術熟知之方法識別, 例如藉由模型化 CDR 與構架殘基之相互作用來識別對於抗原結合重要之構架殘基, 及進行序列比較以識別在特定位置之不常見構架殘基。(參見例如 Queen 等人, 美國專利第 5,585,089 號; Riechmann 等人, *Nature* 332:323 (1988), 其係以全文引用的方式併入本文中。) 抗體可使用此項技術中已知之多種技術人類化, 該等技術包括例如 CDR 移植 (EP 239,400; PCT 公開案 WO 91/09967; 美國專利第 5,225,539 號; 第 5,530,101 號; 及第 5,585,089 號)、面飾 (veneering) 或表面重整 (resurfacing) (EP 592,106; EP

519,596 ; Padlan, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991) ; Studnicka 等人, Protein Engineering 7(6):805-814 (1994) ; Roguska. 等人, PNAS 91:969-973 (1994))及鏈改組 (美國專利第 5,565,332 號)。

在一些實施例中，去除免疫化可用以降低 PDGFR β 結合多肽(例如抗體或其抗原結合部分)之免疫原性。如本文所用，術語「去除免疫化」包括改變多肽(例如抗體或其抗原結合部分)以修飾 T 細胞抗原決定基(參見例如 WO9852976A1、WO0034317A2)。舉例而言，可分析起始的本發明之 PDGFR β 特異性抗體或其抗原結合部分之 VH 及 VL 序列，且可自各 V 區產生展示與序列內互補決定區(CDR)及其他關鍵殘基有關之抗原決定基位置的人類 T 細胞抗原決定基「圖」。分析來自 T 細胞抗原決定基圖之個別 T 細胞抗原決定基以識別改變最終抗體之活性的風險較低的替代性胺基酸取代。設計一系列包含胺基酸取代組合之替代性 VH 及 VL 序列，且隨後將此等序列併入一系列用於本文揭示之診斷及治療方法中之 PDGFR β 特異性抗體或其片段中，接著測試其功能。通常產生及測試在 12 個與 24 個之間的變異型抗體。接著將包含經修飾 V 區及人類 C 區之完整重鏈及輕鏈基因選殖於表現載體中且將後續質體引入細胞株中以便製造全抗體。接著在適當生物化學分析及生物分析中比較抗體，且識別最佳變異體。

ii)效應功能及 Fc 修飾

本發明之結合多肽可包含介導一或多種效應功能之抗體恆定區(例如 IgG 恆定區，例如人類 IgG 恆定區，例如人類 IgG1 或 IgG4 恆定區)。舉例而言，補體之 C1 組件結合於抗體恆定區可活化補體系統。在細胞病原體之調理及溶解中，補體活化為重要的。補體活化亦刺激發炎性反應且亦可涉及自體免疫過敏性。此外，抗體經由 Fc 區結合於各種細胞上之受體，其中抗體 Fc 區上之 Fc 受體結合位點結合於細胞上之 Fc 受體(FcR)。存在許多對不同類抗體具有特異性之 Fc 受體，包括 IgG (γ 受體)、IgE (ϵ 受體)、IgA (α 受體)及 IgM (μ 受體)。抗體結合於細胞表面上之 Fc 受體引發許多重要且多樣之生物反應，包括由殺手細胞(稱為抗體依賴性細胞介導性細胞毒性或 ADCC)吞噬及破壞抗體塗佈粒子、清除免疫複合物、溶解抗體塗佈目標細胞，釋放發炎性介體、胎盤轉移及控制免疫球蛋白產生。在較佳實施例中，本發明之結合多肽(例如抗體或其抗原結合片段)結合於 Fc- γ 受體。在替代性實施例中，本發明之結合多肽可包含缺乏一或多種效應功能(例如 ADCC 活性)及/或不能結合 Fc γ 受體之恆定區。

本發明之某些實施例包括抗 PDGFR β 抗體，其中一或多個恆定區域中之至少一個胺基酸已缺失或另外改變以便提供所需生物化學特徵，諸如當與具有大約相同免疫原性之未改變之全抗體相比時，效應功能減小或增強、非共價二聚之能力、在腫瘤部位局部化之能力提高、血清半衰期減少或血清半衰期增加。舉例而言，用於本文

所述之診斷及治療方法的某些抗體或其片段為域缺失抗體，其包含類似於免疫球蛋白重鏈之多肽鏈，但缺乏一或多個重鏈域之至少一部分。舉例而言，在某些抗體中，經修飾抗體之恆定區之一個完整域將會缺失，例如 CH2 域之全部或部分將會缺失。

在某些其他實施例中，結合多肽包含源自不同抗體同型之恆定區(例如來自人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 中兩者或兩者以上之恆定區)。在其他實施例中，結合多肽包含嵌合鉸鏈(亦即包含源自不同抗體同型之鉸鏈域(例如 IgG4 分子之上鉸鏈域及 IgG1 中間鉸鏈域)之鉸鏈部分的鉸鏈)。在一實施例中，結合多肽包含人類 IgG4 分子之 Fc 區或其部分，及分子之核心鉸鏈區中之 Ser228Pro 突變(EU 編號)。

在某些實施例中，可使用此項技術中已知之技術使 Fc 部分突變以增大或減小效應功能。舉例而言，恆定區域之缺失或不活化(經由點突變或其他手段)可減小循環之經修飾抗體之 Fc 受體結合，藉此增大腫瘤局部化。在其他情況下，符合本發明之恆定區修飾可能使補體結合緩和，因此減少接合細胞毒素之血清半衰期及非特異性締合。然而，恆定區之其他修飾可用以修飾二硫鍵或寡糖部分，其因抗原特異性或可撓性增大而允許局部化增強。修飾之所得生理學概況、生物可用性及其他生物化學作用(諸如腫瘤局部化、生物分佈及血清半衰期)可使用熟知免疫學技術在無不當實驗之情況下來輕易量測及定量。

在某些實施例中，本發明之抗體中所用之 Fc 域為 Fc 變異體。如本文所用，術語「Fc 變異體」係指相對於產生該 Fc 域之野生型 Fc 域具有至少一個胺基酸取代之 Fc 域。舉例而言，其中 Fc 域源自人類 IgG1 抗體，該人類 IgG1 Fc 域之 Fc 變異體相對於該 Fc 域包含至少一個胺基酸取代。

Fc 變異體之胺基酸取代可位於 Fc 域內任何位置(亦即任何 EU 慣例胺基酸位置)。在一實施例中，Fc 變異體在位於鉸鏈域或其部分之胺基酸位置包含取代。在另一實施例中，Fc 變異體在位於 CH2 域或其部分之胺基酸位置包含取代。在另一實施例中，Fc 變異體在位於 CH3 域或其部分之胺基酸位置包含取代。在另一實施例中，Fc 變異體在位於 CH4 域或其部分之胺基酸位置包含取代。

本發明之結合多肽可採用任何技術上公認之 Fc 變異體，已知其在效應功能及/或 FcR 結合方面賦予改良(例如減小或增強)。該等 Fc 變異體可包括例如以下中揭示之任一胺基酸取代：國際 PCT 公開案 WO88/07089A1、WO96/14339A1、WO98/05787A1、WO98/23289A1、WO99/51642A1、WO99/58572A1、WO00/09560A2、WO00/32767A1、WO00/42072A2、WO02/44215A2、WO02/060919A2、WO03/074569A2、WO04/016750A2、WO04/029207A2、WO04/035752A2、WO04/063351A2、WO04/074455A2、WO04/099249A2、WO05/040217A2、WO05/070963A1、WO05/077981A2、WO05/092925A2、

WO05/123780A2、WO06/019447A1、WO06/047350A2 及 WO06/085967A2 或美國專利第 5,648,260 號；第 5,739,277 號；第 5,834,250 號；第 5,869,046 號；第 6,096,871 號；第 6,121,022 號；第 6,194,551 號；第 6,242,195 號；第 6,277,375 號；第 6,528,624 號；第 6,538,124 號；第 6,737,056 號；第 6,821,505 號；第 6,998,253 號；及第 7,083,784 號，其各自以引用的方式併入本文中。在一示範性實施例中，本發明之結合多肽可包含在 EU 位置 268 (例如 H268D 或 H268E) 包含胺基酸取代之 Fc 變異體。在另一示範性實施例中，本發明之結合多肽可在 EU 位置 239 (例如 S239D 或 S239E) 及 / 或 EU 位置 332 (例如 I332D 或 I332Q) 包含胺基酸取代。

在某些實施例中，本發明之結合多肽可包含 Fc 變異體，該 Fc 變異體包含改變抗體之抗原獨立性效應功能，特定言之改變結合多肽之循環半衰期的胺基酸取代。當與缺乏此等取代之結合多肽相比時，此等結合多肽顯示對 FcRn 之結合增大或減小，因此在血清中之半衰期分別增加或減少。預期對 FcRn 之親和力改良的 Fc 變異體具有較長血清半衰期，且此等分子在需要所投與之抗體具有長半衰期的治療哺乳動物之方法中具有適用之應用，例如以治療慢性疾病或病症。相反地，預期 FcRn 結合親和力降低之 Fc 變異體具有較短半衰期，且此等分子亦適用於例如向哺乳動物投與，其中循環時間縮短可能有利，例如以便活體內診斷成像，或適用於起始抗體當長時期

存在於循環中時具有毒性副作用之情況。FcRn 結合親和力降低之 Fc 變異體亦不太可能穿過胎盤，因此亦適用於治療孕婦之疾病或病症。另外，可能需要減小之 FcRn 結合親和力的其他應用包括需要腦、腎及/或肝局部化之彼等應用。在一示範性實施例中，本發明之經改變結合多肽(例如抗體或其抗原結合片段)顯示自血管結構穿過腎小球上皮之輸送減少。在另一實施例中，本發明之經改變結合多肽(例如抗體或其抗原結合片段)顯示自腦部穿過血腦障壁(BBB)進入血管空間之輸送減少。在一實施例中，FcRn 結合改變之抗體包含在 Fc 域之「FcRn 結合環」內具有一或多個胺基酸取代之 Fc 域。FcRn 結合環包含胺基酸殘基 280-299 (根據 EU 編號)。以引用的方式併入本文中之國際 PCT 公開案第 WO05/047327 號揭示改變 FcRn 結合活性之示範性胺基酸取代。在某些示範性實施例中，本發明之結合多肽(例如抗體或其抗原結合片段)包含具有一或多個以下取代之 Fc 域：V284E、H285E、N286D、K290E 及 S304D (EU 編號)。

在其他實施例中，用於本文所述之診斷及治療方法的結合多肽具有恆定區，例如 IgG1 或 IgG4 重鏈恆定區，其經改變以減少或消除糖基化。舉例而言，本發明之結合多肽(例如抗體或其抗原結合片段)亦可包含 Fc 變異體，該 Fc 變異體包含改變抗體 Fc 之糖基化的胺基酸取代。舉例而言，該 Fc 變異體可具有減少之糖基化(例如 N 連接或 O 連接糖基化)。在示範性實施例中，Fc 變異體包

含 N 連接聚糖通常見於胺基酸位置 297 (EU 編號) 的減少之糖基化。在另一實施例中，抗體在糖基化基元(例如含有胺基酸序列 NXT 或 NXS 之 N 連接糖基化基元)附近或內部具有胺基酸取代。在一特定實施例中，抗體包含在胺基酸位置 228 或 299 (EU 編號) 具有胺基酸取代之 Fc 變異體。在較特定實施例中，抗體包含 IgG1 或 IgG4 恆定區，該恆定區包含 S228P 及 T299A 突變(EU 編號)。

以引用的方式併入本文中之國際 PCT 公開案第 WO05/018572 號揭示賦予減少或改變之糖基化的示範性胺基酸取代。在較佳實施例中，修飾本發明之抗體或其片段以消除糖基化。此等抗體或其片段可稱為「無糖基化(agly)」抗體或其片段(例如「無糖基化」抗體)。儘管不受理論約束，但咸信「無糖基化」抗體或其片段可具有改良之活體內安全性及穩定性概況。示範性無糖基化抗體或其片段包含 IgG4 抗體之無糖基化(aglycosylated) Fc 區，其缺乏 Fc 效應功能，藉此消除對表現 PDGFR β 之正常生命器官造成 Fc 介導性毒性之可能。在其他實施例中，本發明之抗體或其片段包含經改變聚糖。舉例而言，抗體可在 N 聚糖上在 Fc 區之 Asn297 處具有減少數目之海藻糖殘基，亦即經無海藻糖基化(afucosylated)。在另一實施例中，抗體可在 N 聚糖上在 Fc 區之 Asn297 處具有改變數目之唾液酸殘基。

iii) 共價連接

可如下修飾本發明之結合多肽：例如使分子共價連接於結合多肽以使共價連接不會阻止結合多肽特異性結合於其同源抗原決定基。舉例而言，但無限制，本發明之抗體或其片段可藉由糖基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護基/阻隔基之衍生、蛋白分解性裂解、連接於細胞配位體或其他蛋白質等來修飾。眾多化學修飾中任一者均可藉由已知技術進行，該等已知技術包括(但不限於)特異性化學裂解、乙醯化、甲醯化等。另外，衍生物可含有一或多個非經典胺基酸。

本發明之結合多肽(例如抗體或其片段)可進一步與異源多肽在 N 端或 C 端重組融合或與多肽或其他組成化學接合(包括共價及非共價接合)。舉例而言，抗 PDGFR β 抗體可與適用作偵測分析中之標記的分子及效應分子(諸如異源多肽、藥物、放射性核種或毒素)重組融合或接合。參見例如 PCT 公開案 WO 92/08495；WO 91/14438；WO 89/12624；美國專利第 5,314,995 號；及 EP 396,387。

可使用此項技術中已知之方法使結合多肽與異源多肽融合以增加活體內半衰期或用於免疫分析。舉例而言，在一實施例中，PEG 可與本發明之結合多肽接合以增加其活體內半衰期。Leong, S. R. 等人, Cytokine 16:106 (2001)；Adv. in Drug Deliv. Rev. 54:531 (2002)；或 Weir 等人, Biochem. Soc. Transactions 30:512 (2002)。

此外，本發明之結合多肽可與標記序列(諸如肽)融合以有助於其純化或偵測。在較佳實施例中，標記胺基酸序

列為六組胺酸肽，尤其諸如為在 pQE 載體中提供之標籤 (QIAGEN 公司，9259 Eton Avenue, Chatsworth, Calif., 91311)，其中許多為市售的。如 Gentz 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824 (1989)中所述，舉例而言，六組胺酸為融合蛋白提供便利之純化。適用於純化之其他肽標籤包括(但不限於)「HA」標籤，其對應於源自流感血球凝集素蛋白之抗原決定基(Wilson 等人，Cell 37:767 (1984))，及「flag」標籤。

本發明之結合多肽可以非接合形式使用或可與多種分子中至少一者接合，例如以改良分子之治療性質，以有助於目標偵測，或用於患者之成像或療法。本發明之結合多肽可純化之前或之後、在進行純化時經標記或接合。特定言之，本發明之結合多肽可與治療劑、前藥、肽、蛋白質、酶、病毒、脂質、生物反應修飾藥、醫藥劑或 PEG 接合。

本發明進一步涵蓋本發明之結合多肽與診斷劑或治療劑接合。結合多肽可以診斷方式用以例如監測免疫細胞病症(例如 CLL)之發展或進展(作為臨床測試程序之部分)以例如測定既定治療及/或預防方案之功效。使結合多肽與可偵測物質偶合可有助於偵測。可偵測物質之實例包括各種酶、輔基、螢光物質、發光物質、生物發光物質、放射性物質、正電子發射金屬(使用各種正電子發射斷層攝影術)及非放射性順磁性金屬離子。參見例如美國專利第 4,741,900 號關於可與根據本發明適用作診斷物之抗

體接合的金屬離子。適合酶之實例包括辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶；適合輔基複合物之實例包括抗生蛋白鏈菌素/生物素及抗生物素蛋白/生物素；適合螢光物質之實例包括繖酮、螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明(rhodamine)、二氯三嗪基胺螢光素、丹磺醯氯或藻紅素；發光物質之實例包括流明諾(luminol)；生物發光物質之實例包括螢光素酶、螢光素及水母發光蛋白(aequorin)；且適合放射性物質之實例包括 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{111}In 或 ^{99}Tc 。

用於本文揭示之診斷及治療方法之結合多肽可與以下接合：細胞毒素(諸如放射性同位素、細胞毒性藥或毒素)治療劑、細胞生長抑制劑、生物毒素、前藥、肽、蛋白質、酶、病毒、脂質、生物反應修飾藥、醫藥劑、免疫活性配位體(例如淋巴介質或其他抗體，其中所得分子結合於贅生細胞及效應細胞，諸如 T 細胞)或 PEG。

在另一實施例中，用於本文揭示之診斷及治療方法之抗 PDGFR β 抗體可與降低腫瘤細胞生長之分子接合。在其他實施例中，所揭示之組合物可包含抗體或其片段與藥物或前藥偶合。本發明之其他實施例包含與特異性生體毒素或其細胞毒素片段(諸如蓖麻毒蛋白(ricin)、白樹素(gelonin)、綠膿桿菌外毒素(*Pseudomonas* exotoxin)或白喉毒素)接合之抗體或其片段的用途。選擇何種接合或非接合抗體加以使用將視癌症類型及階段、附屬治療(例如化學療法或外部輻射)之使用及患者病狀而定。應瞭

解，熟習此項技術者可鑒於本文教示來輕易進行此選擇。

應瞭解，在先前研究中，以同位素標記之抗腫瘤抗體已成功用以破壞動物模型中之腫瘤細胞，且在一些情況下破壞人類中之腫瘤細胞。示範性放射性同位素包括： ^{90}Y 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{111}In 、 ^{105}Rh 、 ^{153}Sm 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 及 ^{188}Re 。放射性核種藉由產生電離輻射來起作用，電離輻射引起核 DNA 中多股斷裂，從而使得細胞死亡。用以產生治療性接合之同位素通常產生具有短路徑長度之高能 α 或 β 粒子。此等放射性核種殺死其緊鄰之細胞，例如接合物已連接或已進入之贅生細胞。其對非局部化細胞具有極少影響或無影響。放射性核種為基本上非免疫原性。

IV. 結合多肽之表現

在如上所述操作經分離遺傳物質以提供本發明之結合多肽後，通常將基因插入表現載體中以便引入可用以產生所需量之所主張抗體或其片段的宿主細胞中。

術語「載體」或「表現載體」在本文中用於說明書及申請專利範圍之目的，以意謂根據本發明用作將所需基因引入細胞中及在細胞中表現所需基因之媒劑的載體。如熟習此項技術者已知，此等載體可輕易選自由質體、噬菌體、病毒及反轉錄病毒組成之群。一般而言，與本發明相容之載體將包含選擇標記、適當限制位點以有助於選殖所需基因及進入真核或原核細胞及/或在其中複

製之能力。

眾多表現載體系統可用於本發明之目的。舉例而言，一個種類之載體利用源自動物病毒之 DNA 元件，該等動物病毒諸如為牛乳突狀瘤病毒、多瘤病毒、腺病毒、痘瘡病毒、桿狀病毒、反轉錄病毒(RSV、MMTV 或 MOMLV)或 SV40 病毒。其他涉及使用具有內部核糖體結合位點之多順反子系統。另外，可藉由引入一或多個允許選擇經轉染宿主細胞之標記來選擇已將 DNA 整合於其染色體中之細胞。標記可提供營養缺陷宿主之原養型、殺生物劑抗性(例如抗生素)或抗重金屬(諸如銅)性。可選標記基因可直接連接至待表現 DNA 序列，或藉由共轉型引入相同細胞中。亦可能需要其他元件來最佳地合成 mRNA。此等元件可包括信號序列、剪接信號、以及轉錄啟動子、強化子及終止信號。在尤其較佳實施例中，將選殖之可變區基因以及如以上所討論的合成之重鏈及輕鏈恆定區基因(較佳為人類)插入表現載體中。

在其他較佳實施例中，本發明之結合多肽或其片段可使用多順反子構築體來表現。在此等表現系統中，諸如抗體之重鏈及輕鏈的相關多基因產物可自單一多順反子構築體製得。此等系統宜使用內部核糖體入口位點(IRES)以在真核宿主細胞中提供相對較高含量之本發明多肽。併入本文中之美國專利第 6,193,980 號中揭示相容性 IRES 序列。熟習此項技術者應瞭解，此等表現系統可用以有效製得本申請案中揭示之整套多肽。

更一般而言，一旦已製備載體或編碼抗體或其片段之 DNA 序列，表現載體即可引入適當宿主細胞中。亦即，可使宿主細胞轉型。質體引入宿主細胞中可藉由熟習此項技術者熟知之各種技術來實現。其包括(但不限於)轉染(包括電泳及電穿孔)、原生質體融合、磷酸鈣沈澱、與包膜 DNA 細胞融合、顯微注射及以完整病毒感染。參見 Ridgway, A. A. G.「Mammalian Expression Vectors」第 24.2 章，第 470-472 頁，Vectors, Rodriguez 及 Denhardt 編，(Butterworths, Boston, Mass. 1988)。最佳經由電穿孔將質體引入宿主中。使轉型細胞在適於產生輕鏈及重鏈之條件下生長，且分析重鏈及/或輕鏈蛋白質合成。示範性分析技術包括酶聯結免疫吸附劑分析法(ELISA)、放射免疫分析(RIA)或螢光活化細胞分選器分析(FACS)、免疫組織化學及其類似技術。

如本文所用，術語「轉型」應以廣義使用以指將 DNA 引入接受者宿主細胞，其改變基因型，因此產生接受者細胞變化。

按照彼等相同思路，「宿主細胞」係指已用使用重組 DNA 技術構築且編碼至少一種異源基因之載體轉型的細胞。在自重組宿主分離多肽之方法的描述中，除非另外明確規定，否則術語「細胞」與「細胞培養物」可互換使用以表示抗體來源。換言之，自「細胞」回收多肽可意謂自短暫離心之全細胞，或自含有培養基與懸浮細胞之細胞培養物回收。

在一實施例中，用於抗體表現之宿主細胞株具有哺乳動物來源；熟習此項技術者可確定最適用於待於其中表現之所需基因產物的特定宿主細胞株。示範性宿主細胞株包括(但不限於) DG44 及 DUXB11 (中國倉鼠卵巢細胞株(Chinese Hamster Ovary line)，DHFR-)、HELA (人類子宮頸癌)、CVI (猴腎細胞株)、COS (具有 SV40 T 抗原之 CVI 衍生物)、R1610 (中國倉鼠纖維母細胞) BALBC/3T3 (小鼠纖維母細胞)、HAK (倉鼠腎細胞株)、SP2/O (小鼠骨髓瘤)、BFA-1c1BPT (牛內皮細胞)、RAJI (人類淋巴細胞)、293 (人類腎)。在一實施例中，細胞株提供由此表現之抗體的經改變糖基化，例如無海藻糖基化(例如 PER.C6.RTM. (Crucell)或 FUT8 基因剔除 CHO 細胞株(Potelligent.RTM. Cells) (Biowa, Princeton, N.J.))。在一實施例中，可使用 NSO 細胞。CHO 細胞尤其較佳。宿主細胞株通常可獲自商運、美國組織培養物收藏中心(American Tissue Culture Collection)或獲自公開文獻。

活體外製造允許擴大規模以得到大量所需多肽。在組織培養條件下進行哺乳動物細胞培養之技術為此項技術中已知且包括均質懸浮液培養物，例如在空運反應器中或在連續攪拌器反應器中，或固定或裹入之細胞培養物，例如在中空纖維、微膠囊中、在瓊脂糖微珠或陶瓷筒上。必要及/或需要時，多肽溶液可藉由慣用層析方法純化，該等方法例如為凝膠過濾、離子交換層析、DEAE-纖維素層析及/或(免疫)親和力層析。

編碼本發明之結合多肽或其片段之基因亦可為經表現之非哺乳動物細胞，諸如細菌或酵母或植物細胞。就此而言，應瞭解，各種單細胞非哺乳動物微生物(諸如細菌)亦可轉型；亦即能夠在培養物中生長或發酵者。易轉型之細菌包括腸內菌科(*enterobacteriaceae*)成員，諸如以下之菌株：大腸桿菌(*Escherichia coli*)或沙門氏菌(*Salmonella*)；芽孢桿菌科(*Bacillaceae*)，諸如枯草桿菌(*Bacillus subtilis*)；肺炎球菌(*Pneumococcus*)；鏈球菌(*Streptococcus*)及流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)。應進一步瞭解，當在細菌中表現時，多肽可變成內含體之部分。多肽必須係分離、純化及接著組裝入功能分子中。

除原核生物外，亦可使用真核微生物。啤酒酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae*)或常見焙用酵母(*baker's yeast*)在真核微生物中為最常用，但通常可用許多其他菌株。為在酵母菌中表現，常用質體 YRp7，例如(Stinchcomb 等人, *Nature*, 282:39 (1979); Kingsman 等人, *Gene*, 7:141 (1979); Tschemper 等人, *Gene*, 10:157 (1980))。此質體已含有 TRP1 基因，其為缺乏在色胺酸中生長之能力的酵母突變株(ATCC 編號 44076 或 PEP4-1)提供選擇標記(Jones, *Genetics*, 85:12 (1977))。作為酵母宿主細胞基因組之特徵的 *trp1* 病變之存在接著藉由在不存在色胺酸下生長為偵測轉型提供有效環境。

V. 結合多肽之醫藥調配物及投與方法

在另一態樣中，本發明提供包含抗 PDGFR β 抗體或其片段之醫藥組合物。

製備本發明之抗體或其片段及將其投與受試者之方法為熟習此項技術者所熟知或由熟習此項技術者輕易確定。本發明之抗體或其片段的投藥途徑可為經口、非經腸、吸入或表面。如本文所用，術語非經腸包括靜脈內、動脈內、腹膜內、肌肉內、皮下、經直腸或經陰道投與。非經腸投與之靜脈內、動脈內、皮下及肌肉內形式一般為較佳。儘管所有此等投藥形式均明確涵蓋於本發明之範疇內，但投藥形式將為注射用溶液，特定言之用於靜脈內或動脈內注射或點滴。適用於注射之醫藥組合物通常可包含緩衝劑(例如乙酸鹽、磷酸鹽或檸檬酸鹽緩衝劑)、界面活性劑(例如聚山梨醇酯)、視情況選用之穩定劑(例如人類白蛋白)等。然而，在與本文教示相容之其他方法中，多肽可直接傳遞至不利細胞群體之位點，藉此增加疾病組織對治療劑之暴露。

用於非經腸投與之製劑包括無菌水性或非水性溶液、懸浮液及乳液。非水性溶劑之實例為丙二醇、聚乙二醇、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。水性載劑包括水、醇/水溶液、乳液或懸浮液，包括鹽水及緩衝介質。在主題發明中，醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於) 0.01-0.1 M 及較佳 0.05 M 磷酸鹽緩衝液或 0.8% 鹽水。其他常見非經腸媒劑包括磷酸鈉溶液、林格氏右旋糖(Ringer's dextrose)、右旋糖及氯化鈉、乳酸化

林格氏液，或不揮發性油。靜脈內媒劑包括流體及營養素補充劑、電解液補充劑，諸如基於林格氏右旋糖之物，及其類似物。亦可存在防腐劑及其他添加劑，諸如抗微生物劑、抗氧化劑、螯合劑及惰性氣體及其類似物。更特定言之，適用於可注射用途之醫藥組合物包括無菌水溶液(其中水溶性)或分散液及無菌散劑以便臨時製備無菌可注射溶液或分散液。在此等情況下，組合物必須無菌且應為流體(至存在輕易可注射性之程度)。其應在製造及儲存條件下穩定且較佳將免受諸如細菌及真菌之微生物的污染作用而保藏。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇，及其類似物)及其適合混合物之溶劑或分散介質。適當流動性可例如藉由使用塗料(諸如卵磷脂)、在分散液情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。防止微生物作用可藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、乙汞硫柳酸鈉及其類似物)來達成。在許多情況下，組合物中較佳包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露糖醇、山梨糖醇)或氯化鈉。可注射組合物之長久吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收之試劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

在任何情況下，無菌可注射溶液均可如下製備：將活性化合物(例如單獨之抗體或抗體與其他活性劑組合)根據需要以所需量併入含一種本文所列舉之成分或其組合的適當溶劑中，接著進行過濾滅菌。一般而言，分散液

係藉由將活性化合物併入無菌媒劑中來製備，該無菌媒劑含有鹼性分散介質及來自上文列舉成分之所需其他成分。在用於製備無菌可注射溶液之無菌散劑之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，其得到活性成分加上來自其先前無菌過濾之溶液之任何其他所需成分的散劑。根據此項技術中已知之方法處理注射用製劑、填充至諸如安瓿、袋子、瓶子、注射器或小瓶之容器中，及在無菌條件下密封。此外，製劑可以諸如同在申請中之美國專利序號第 09/259,337 號及美國專利序號第 09/259,338 號(其各自以引用的方式併入本文中)中所述者之套組形式包裝及出售。此等製品將較佳具有標記或藥品說明書來指示相關組合物適用於治療罹患或易患自體免疫病症或贅生性病之受試者。

治療上述病狀的本發明之穩定化抗體或其片段之有效劑量視許多不同因素而變化，該等因素包括投藥手段、目標部位、患者生理狀態、患者為人類或動物、所投與其他醫藥及治療為預防性的或治療性的。通常，患者為人類，但亦可治療包括轉殖基因哺乳動物之非人類哺乳動物。治療劑量可使用熟習此項技術者已知之常規方法滴定以使安全性及功效最佳化。

為用本發明之抗體進行被動免疫，劑量可介於例如約 0.0001 毫克/公斤至 100 毫克/公斤且更通常介於 0.01 毫克/公斤至 5 毫克/公斤(例如 0.02 毫克/公斤、0.25 毫克/公斤、0.5 毫克/公斤、0.75 毫克/公斤、1 毫克/公斤、2

毫克/公斤等)宿主體重之範圍內。舉例而言，劑量可為 1 毫克/公斤體重或 10 毫克/公斤體重或在 1-10 毫克/公斤之範圍內，較佳為至少 1 毫克/公斤。上述範圍中間之劑量亦意欲在本發明之範疇內。

可每日、隔日、每週或根據經驗分析確定之任何其他時程向受試者投與此等劑量。示範性治療需要歷經長時期(例如至少六個月)投與多次劑量。其他示範性治療方案需要每兩週投與一次或一月投與一次或每 3 至 6 個月投與一次。示範性給藥時程包括 1-10 mg/kg 或 15 mg/kg 連續日、30 mg/kg 隔日或 60 mg/kg 每週。在一些方法中，同時投與兩種或兩種以上具有不同結合特異性之單株抗體，在該情況下，各抗體之投與劑量可屬於指定範圍內。

本發明之抗體或其片段可在多個場合下投與。單次劑量之間的間隔可為例如每日、每週、每月或每年。間隔亦可不規則，如藉由量測患者體內多肽或目標分子之血液含量來指定。在一些方法中，調整劑量以達成某一血漿抗體或毒素濃度，例如 1-1000 $\mu\text{g/ml}$ 或 25-300 $\mu\text{g/ml}$ 。或者，抗體或其片段可以持續釋放調配物形式投與，在該情況下需要以較小頻率投藥。劑量及頻率視患者體內抗體半衰期而變化。一般而言，人類化抗體顯示最長半衰期，接著為嵌合抗體及非人類抗體。在一實施例中，本發明之抗體或其片段可以非接合形式投與。在另一實施例中，本發明之抗體可以接合形式多次投與。在又一實施例中，本發明之抗體或其片段可以非接合形式投與，

接著以接合形式投與，或反之亦然。

投藥劑量及頻率可視治療為預防性的或治療性的而變化。在預防性應用中，向尚未處於疾病狀態之患者投與含有本發明之抗體或其混合物之組合物以增強患者抵抗力。此量係定義為「預防性有效劑量」。在此用途中，精確量又視患者健康狀況及全身免疫性而定，但一般介於每劑 0.1 mg 至 25 mg，特定言之每劑 0.5 mg 至 2.5 mg 之範圍內。以相對不頻繁之間隔投與相對較低劑量歷經一長段時間。一些患者在其餘生繼續接受治療。

在治療性應用中，有時需要相對較短間隔下之相對較高劑量(例如每劑約 1 mg/kg 至 400 mg/kg 抗體，其中 5 mg 至 25 mg 之劑量較常用於輻射免疫接合物及細胞毒素-藥物接合分子之較高劑量)直至疾病進展減小或終止為止，且較佳直至患者顯示病徵部分或完全改善為止。此後，可向患者投與預防性方案。

在一實施例中，可用編碼本發明之多肽的核酸分子(例如在載體中)治療受試者。編碼多肽之核酸的劑量介於每個患者約 10 ng 至 1 g、100 ng 至 100 mg、1 μ g 至 10 mg 或 30-300 μ g DNA 之範圍內。感染性病毒載體之劑量自每劑 10-100 個或 100 個以上病毒粒子變化。

治療劑可藉由非經腸、表面、靜脈內、經口、皮下、動脈內、顱內、腹膜內、鼻內或肌肉內手段來投與以便預防性及/或治療性治療。對於投與本發明之抗體，肌肉

內注射或靜脈內輸注為較佳。在一些方法中，將治療性抗體或其片段直接注射至顱腔中。在一些方法中，以持續釋放組合物或裝置(諸如 Medipad™ 裝置)形式投與抗體或其片段。

本發明之藥劑可視情況與有效治療需要治療(例如預防性或治療性)之病症或病狀之其他藥劑組合投與。較佳其他藥劑為技術上公認且標準式投與以用於特定病症之藥劑。

90Y 標記之本發明抗體的有效單次治療劑量(亦即治療有效量)介於約 5 mCi 與約 75 mCi 之間、更佳介於約 10 mCi 與約 40 mCi 之間的範圍內。131I 標記之抗體的有效單次治療非骨髓去除性劑量介於約 5 mCi 與約 70 mCi 之間、更佳介於約 5 mCi 與約 40 mCi 之間的範圍內。131I 標記之抗體的有效單次治療去除性劑量(亦即可能需要自體骨髓移植)介於約 30 mCi 與約 600 mCi 之間、更佳介於約 50 mCi 與小於約 500 mCi 之間的範圍內。結合嵌合修飾抗體，由於相對於鼠類抗體之較長循環半衰期，因此碘-131 標記之嵌合抗體的有效單次治療非骨髓去除性劑量介於約 5 mCi 與約 40 mCi 之間、更佳在小於約 30 mCi 之範圍內。例如 111In 標記之成像準則通常小於約 5 mCi。

儘管用 131I 及 90Y 已獲得了許多臨床經驗，但其他放射性標記為此項技術中已知且已用於類似目的。將其他放射性同位素用於成像。舉例而言，與本發明範疇相容之其他放射性同位素包括(但不限於) 123I、125I、32P、

57Co、64Cu、67Cu、77Br、81Rb、81Kr、87Sr、113In、127Cs、129Cs、132I、197Hg、203Pb、206Bi、177Lu、186Re、212Pb、212Bi、47Sc、105Rh、109Pd、153Sm、188Re、199Au、225Ac、211At、213Bi。就此而言， α 、 γ 及 β 發射體均與本發明相容。此外，鑒於本揭示案，熟習此項技術者認為可在無不當實驗之情況下輕易確定何種放射性核種與所選療程相容。為此目的，已用於臨床診斷中之其他放射性核種包括 125I、123I、99Tc、43K、52Fe、67Ga、68Ga，以及 111In。亦用多種放射性核種標記抗體以便可能用於目標免疫療法中(Peirersz 等人, Immunol. Cell Biol. 65: 111-125 (1987))。此等放射性核種以較少程度包括 188Re 及 186Re 以及 199Au 及 67Cu。美國專利第 5,460,785 號提供關於此等放射性同位素之其他資料且以引用的方式併入本文中。

如先前討論，本發明之抗體或其片段可以醫藥學上有效量投與以便活體內治療哺乳動物病症。就此而言，應瞭解，所揭示之抗體或其片段將經調配以便有助於投與活性劑及促進活性劑穩定性。本發明之醫藥組合物較佳包含醫藥學上可接受之無毒性無菌載劑，諸如生理食鹽水、無毒緩衝劑、防腐劑及其類似物。出於本申請案之目的，與治療劑接合或未接合之本發明抗體之醫藥學上有效量應被認為意謂足以達成有效結合於目標及達成益處(例如改善疾病或病症之症狀或偵測物質或細胞)之量。在腫瘤細胞之情況下，多肽較佳將能夠與贅生細胞或免

疫活性細胞上之所選免疫活性抗原相互作用且提供彼等細胞死亡之增加。當然，本發明之醫藥組合物可以單次或多次劑量投與以提供醫藥學上有效量之多肽。

與本揭示案之範疇相一致，可根據上述治療方法以足以產生治療性或預防性作用之量向人類或其他動物投與本發明之抗體。本發明之多肽可以藉由根據已知技術組合本發明之抗體與醫藥學上可接受之習知載劑或稀釋劑製備之習知劑型向此人類或其他動物投與。熟習此項技術者應認識到，醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的形式及特徵係藉由與其組合之活性成分之量、投藥途徑及其他熟知變數規定。熟習此項技術者應進一步瞭解，可證明包含一或多種本發明多肽物質之混合物尤其有效。

VI.治療 PDGFR β 相關疾病或病症之方法

本發明之結合多肽或其片段適用於對抗 PDGFR β 活性。因此，在另一態樣中，本發明提供藉由向有需要之受試者投與包含一或多種本發明之抗 PDGFR β 抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物來治療 PDGFR β 相關疾病或病症的方法。

接受治療之 PDGFR β 相關疾病或病症包括(不限於)：年齡相關之黃斑部變性(AMD)；再狹窄，包括動脈血管手術、粥樣斑切除術(atherectomy)或其他斑塊移除侵入法後冠脈再狹窄，及相同程序後腎或周邊動脈再狹窄；與其他急性損傷形式相關之血管增生現象及纖維化，諸如：與

成人呼吸窘迫症候群相關之肺纖維化、與腎炎相關之腎纖維化、與川崎病(Kawasaki's disease)相關之冠脈狹窄，及與其他動脈炎(諸如高安病(Takayasha's disease))相關之血管變窄；纖維變性過程，諸如硬皮病、肌纖維變性；及癌症(例如腫瘤細胞增殖及新血管生成)

熟習此項技術者應能夠藉由常規實驗來確定用於治療 PDGFR β 相關疾病或病症之目的之抗體(或其他治療劑)的有效、無毒量。舉例而言，多肽之治療活性劑量可根據諸如以下之因素而變化：受試者之疾病階段(例如 I 階段相對於 IV 階段)、年齡、性別、醫學併發症(例如免疫抑制之病狀或疾病)及體重，及抗體在受試者體內引發所需反應之能力。可調整給藥方案以提供最佳治療反應。舉例而言，可每日投與若干分次劑量，或該劑量可如由治療情況之急迫性所指定按比例減少。然而，一般而言，預期有效劑量係在每公斤體重每日約 0.05 毫克至 100 毫克且更佳在每公斤體重每日約 0.5 毫克至 10 毫克之範圍內。

VII. 實例

本發明係由以下實例進一步說明，不應將該等以下實例視為作進一步限制。序列表、圖式及在整個本申請案中引用之所有參考文獻、專利及公開專利申請案之內容均以引用的方式明確併入本文中。

實例 1. 分離特異性結合於人類 PDGFR β 之 VH 域

使用如 WO2010/011944 (以全文引用的方式併入本文中)中所述之 DNA 呈現來選擇特異性結合於人類 PDGFR β 之 VH 域。特定言之，針對人類 PDGFR β ，對源自十個骨髓供體之原生人類 VH 域 DNA 呈現文庫進行六輪選擇。選殖所選結合子且對其定序。自此篩選選擇 VH 域純系 A4、B4 及 G2，其胺基酸序列闡述於表 3 中。

實例 2. HCDR3 改組

A. VH 文庫構築

為篩選結合特徵改良之 VH 域，將純系 A4 (指定為 XB1511)之 HCDR3 序列改組至原生人類 VH 文庫中，針對結合於人類及小鼠 PDGFR β 對其進行進一步選擇。特定言之，合成編碼純系 A4 之 HCDR3 (SEQ ID NO: 1)的 DNA 序列且使用構架特異性寡核苷酸將其組裝至包含自骨髓 B 細胞及 PBMC 擴增之原生人類 VH 域之構架區 1-3 的文庫中。使用 5' VH 家族特異性及 3'通用 FR3 反向引子來擴增人類 VH 構架區 1-3 以產生 VH 家族構架區之個別文庫。藉由使用 5' T7TMV 及 3' XB1511 FR3CDR3FR4 寡核苷酸進行進一步 PCR 擴增來改組 VH 家族構架文庫及 XB1511 HCDR3。此亦在 5'末端添加 T7TMV 啟動子序列以便活體外轉錄/轉譯。亦藉由分別使用 FR4 Cu3 反向及 Y109 引子以及 5' T7TMV 引子進行 PCR 來添加 C 端 C μ 3 序列及 FLAG 標籤(用於轉譯後純化)。表 5 中闡述用於製備 HCDR3 改組 VH 文庫之寡核苷酸的核酸序列。第 1 圖

中闡述 VH 文庫構築之示意圖。

表 5. 用於構築 HCDR3 改組 VH 文庫之寡核苷酸

寡核苷酸	序列	SEQ ID NO.
FR3 反向	CGCACAGTAATACACGGC	454
VH1a	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGGTCAGCTGGTGCAGTCTG	455
VH1b	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTG	456
VH1c	CAATTACTATTTACAATTACAATGSAGGTCCAGCTGGTACAGTCTG	457
VH1d	CAATTACTATTTACAATTACAATGCARATGCAGCTGGTGCAGTCTG	458
VH2	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGRTCACCTGAAGGAGTCTG	459
VH3a	CAATTACTATTTACAATTACAATGGARGTGCAGCTGGTGGAGTCTG	460
VH3b	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTG	461
VH3c	CAATTACTATTTACAATTACAATGGAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTG	462
VH4a	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGSTGCAGCTGCAGGAG	463
VH4b	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGGTGCAGCTACAGCAGTGG	464
VH5	CAATTACTATTTACAATTACAATGGARGTGCAGCTGGTGCAGTCTG	465
VH6	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGGTACAGCTGCAGCAGTCAG	466
VH7	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGGTGCAGCTGGTGCATCTG	467
T7TMVUTR	TAATACGACTCACTATAGGGACAATTACTATTTACAATTACA	468
XB1511 FR3CDR3FR4 反向	TGAGGAGACGGTGACCAGGGTTCCCTGGCCCCAGTAGCTCCTGTCGC CCCCATGKTCGCACAGTAATACACGGC	469
FR4 Cu3 反向	GGAGACGAGGGGGAAAAGGGTTGAGGAGACGGTGACCAG	470
Y109	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTAAATAGCGGATGCTAAGGACGACTTGTCGT CGTCGTCCTGTAGTCGGAGACGAGGGGGAAAAGGGT	471

B. 文庫篩選

接著將 HCDR3 改組 VH 域文庫轉錄至 mRNA 文庫中且用如 WO2010/011944 中所述之 dsDNA 呈現技術進行選擇。以交替之輪用人類及小鼠 PDGFR β 進行選擇持續 4 輪。在連續輪應用動力學控制之吸附及脫附速率選擇以提高選擇嚴格度，因此選擇對 PDGFR β 具有高親和力之 VH 域。特定言之，如下選進行擇：第 1 輪(R1)用 10 nM 固定之人類 PDGFR β ；R2 用固定之 100 nM 小鼠 PDGFR β ；

R3 用 10 nM 可溶人類 PDGFR β 且與 200 nM 固定之人類 PDGFR β 競爭 24 小時及 120 小時；且 R4 用 10 nM 小鼠 PDGFR β 。次選殖 R4 結合池以便 DNA 定序。R4 結合池之序列分析顯示 XB1511 之 HCDR3 存在於多種不同構架內容中。未自所分析之序列組獲得野生型親本序列。本文表 3 中闡述所選 VH 域之胺基酸序列。

C. 所選 HCDR3 改組 VH 域之結合特異性

使用 ^{35}S Met 標記之活體外轉譯文庫評估上文所選之 R4 結合池對人類 PDGFR β 與小鼠 PDGFR β 之結合。特定言之，評估該池對環氧樹脂珠粒、100 nM 人類 IgG、人類 PDGFR β 及小鼠 PDGFR β 之結合。如第 2 圖中所示，親本 XB1511 VH 域顯示特異性結合於人類 PDGFR β ，且不可偵測地結合於小鼠 PDGFR β 。構架改組預選文庫顯示對人類 PDGFR β 之弱結合。然而，相反地，R4 構架改組文庫顯示顯著結合於人類 PDGFR β 與小鼠 PDGFR β 。

實例 3. 識別穩定 VL/VH 對

A. 構築 VL DNA 文庫

藉由 RT-PCR 自年輕健康供體 (Allcells) 之 B 細胞構築人類 VL 文庫 (V κ 及 V λ)。為確保文庫多樣性，自十個供體獲得 3 億個骨髓單核細胞及 1 億個周邊血液單核細胞且用於原生 VH 及 VL 文庫構築。第 3 圖中闡述文庫產生方法之示意圖。

如表 4 中所述來設計用於 V κ 及 V λ 序列之 cDNA 合成及後續 PCR 擴增之寡核苷酸引子。特定言之，自具有上

游 UTR 序列之各家族之 V_k 及 V_λ FR1 區設計多種正義引子。自巢套於 C_k1 (C_k2) 或具有相同 C_k2 下游之 J_λ ($J_\lambda C_k2$) 之恆定區設計用於 k 及 λ 基因擴增之反義引子。 V_k 與 V_λ 文庫攜帶相同 C 端序列以便在選擇週期期間 PCR 擴增。

使用 FastTrack mRNA 製備套組 (Invitrogen) 按照套組所提供之方案自個別供體製備 mRNA。使用對輕鏈 k 及 λ 恆定區 (C_k1 及 $C_\lambda1$) 具有特異性之引子自經分離 mRNA 合成第一股 cDNA。

用 C_k2 及 V_k 家族特異性或 $J_\lambda C_k2$ 混合物及 V_λ 家族特異性引子使用 cDNA 作為模板進行 V_k 及 V_λ 序列之 PCR 擴增。對個別 V_k 及 V_λ 家族及個別供體進行 PCR 持續 18-20 個週期。在凝膠純化後，彙集來自各不同來源之 V_k 及 V_λ 文庫以產生最終 V_k 及 V_λ 文庫。

表 6. 用於構築人類 V_λ 及 V_k DNA 呈現文庫之寡核苷酸

寡核苷酸	序列	SEQ ID NO.
Ck1	CAACTGCTCATCAGATGGCGG	472
Cl1	CAGTGTTGGCCTTGTGGCTTG	473
Ck2	AGATGGTGCAGCCACAGTTCG	474
Jl1-3Ck2	AGATGGTGCAGCCACAGTTCGTAGACGGTSASCTTGGTCCC	475
Jl7Ck2	AGATGGTGCAGCCACAGTTCGGAGACGGTCAGCTGGGTGCC	476
T7TMVUTR	TAATACGACTCACTATAGGGACAATTACTATTTACAATTACA	477
V_λ 寡核苷酸		
UTRVk1a	CAATTACTATTTACAATTACAATGRACATCCAGATGACCCAG	478
UTRVk1b	CAATTACTATTTACAATTACAATGGMCATCCAGTTGACCCAG	479
UTRVk1c	CAATTACTATTTACAATTACAATGGCCATCCRGATGACCCAG	480
UTRVk1d	CAATTACTATTTACAATTACAATGGTCATCTGGATGACCCAG	481
UTRVk2a	CAATTACTATTTACAATTACAATGGATATTGTGATGACCCAG	482
UTRVk2b	CAATTACTATTTACAATTACAATGGATRTTGTGATGACTCAG	483

UTRVk3a	CAATTACTATTTACAATTACAATGGAAATTGTGTTGACRCAG	484
UTRVk3b	CAATTACTATTTACAATTACAATGGAAATAGTGATGACGCAG	485
UTRVk3c	CAATTACTATTTACAATTACAATGGAAATTGTAATGACACAG	486
UTRVk4a	CAATTACTATTTACAATTACAATGGACATCGTGATGACCCAG	487
UTRVk5a	CAATTACTATTTACAATTACAATGGAAACGACACTCACGCAG	488
UTRVk6a	CAATTACTATTTACAATTACAATGGAAATTGTGCTGACTCAG	489
UTRVk6b	CAATTACTATTTACAATTACAATGGATGTTGTGATGACACAG	490
V λ 寡核苷酸		
UTRVL1a	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGTCTGTGCTGACKCAG	491
UTRVL1b	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGTCTGTGYTGACGCAG	492
UTRVL2	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGTCTGCCCTGACTCAG	493
UTRVL3a	CAATTACTATTTACAATTACAATGTCCTATGWGCTGACTCAG	494
UTRVL3b	CAATTACTATTTACAATTACAATGTCCTATGAGCTGACACAG	495
UTRVL3c	CAATTACTATTTACAATTACAATGTCTTCTGAGCTGACTCAG	496
UTRVL3d	CAATTACTATTTACAATTACAATGTCCTATGAGCTGATGCAG	497
UTRVL4	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGCYTGCTGACTCAA	498
UTRVL5	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGSCTGTGCTGACTCAG	499
UTRVL6	CAATTACTATTTACAATTACAATGAATTTATGCTGACTCAG	500
UTRVL7	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGRCTGTGGTGACTCAG	501
UTRVL8	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGACTGTGGTGACCCAG	502
UTRVL49	CAATTACTATTTACAATTACAATGCWGCCTGTGCTGACTCAG	503
UTRVL10	CAATTACTATTTACAATTACAATGCAGGCAGGGCTGACTCAG	504
	R = A/G, Y = C/T, K = G/T, M = A/C, S = G/C, W = A/T	

B. 藉由 dsDNA 呈現產生 VL 融合文庫

使用 T7 Megascript 套組 (Invitrogen, 目錄號 AM1334) 將使用本實例中所述之方法產生之 V κ 及 V λ DNA 文庫轉錄至 mRNA 文庫中。用 RNeasy MinElute Cleanup 套組 (Qiagen, 目錄號 74204) 按照套組所提供之方案來純化 mRNA。如 WO2010/011944 中所述, 總共 600 pmol RNA (300 pmol V κ 及 V λ 文庫) 係與 dsDNA 呈現連接子及組件接合及組裝。對組裝之 VL 文庫進行活體外轉譯以產生融合文庫, 其中各 VL 域 (表型) 係與其編碼序列 (基因型) 穩定融合。將 ^{35}S Met 併入轉譯方法中以對融合物進行放

射性標記。該文庫接著用寡聚 dT 纖維素純化、使用反轉錄之標準分子生物學技術轉化為 dsDNA 呈現文庫、RNaseH 分解、第 2 股 DNA 合成，接著進行 flag 標籤純化。

C. 識別 XB1511 及 XB2202 VH 域之 VL 對

將 XB1511 VH 轉譯為游離蛋白質(將 ^{35}S Met 併入轉譯反應中)且經由 c 端 flag 標籤進行親和力純化。接著以等莫耳比混合 XB1511 VH 域與純化之 VL 域融合物文庫(如上製備)，且在 25°C 下培育隔夜以使 VH 與 VL 融合域經由其疏水片來活體外締合。接著使混合物與預固定於 Epoxy450 珠粒上或溶液中之 PDGFR β 目標接觸，且由蛋白質 A 珠粒捕獲，洗滌結合於固定之 PDGFR β 目標的複合物且用 0.1N KOH 溶離。用 VL 特異性引子組進行 PCR 以回收結合於 PDGFR β 目標之 VL，兩者均呈 VH-VL 對形式且呈不成對 VL 域形式。進行 3 輪 VL 成對，前 2 輪嚴格度較低(100 nM PDGFR β)且第三輪嚴格度較高(10 nM PDGFR β)。兩輪類似地，XB2202 VH 域亦與 VL 文庫成對。對於各輪 XB2202/VL 成對及選擇，如下提高嚴格度：藉由動力學的控制之吸附及脫附速率策略，以識別與 XB2202 VH 域穩定成對之 VL 域且增強 VH 結合。

接著將上文識別之 VL 域池選殖至 Blunt Zero TOPO 載體(Invitrogen)中，且藉由使用 M13 正向引子及反向引子進行 PCR 自所得菌落擴增 VL 編碼 DNA 序列。接著對個別之經擴增之 VL 編碼 DNA 序列進行定序。自 VL 池獲得

之序列資料顯示 VL 之多樣譜系經由該方法得到增濃。多個家族及構架存在於池中。若干 VL 係以複本或家族形式存在。可識別獨特 VL 家族且若干 VL 存在不止一次。本文表 4 中闡述使用本發明方法識別之與 PDGFR β 結合 VH 域 XB1511 及 XB2202 成對的示範性 VL 序列。

D. 評估經識別 VH 與 VL 對

為評估經識別 VH-VL 對之特徵，藉由活體外轉譯或藉由大腸桿菌 (*E.coli*) 表現來構築及產生 10-12 個來自各池之 scFv，接著進行親和力純化。

進行 PDGFR β 結合 ELISA 分析以評估 scFv 對固定 PDGFR β 之結合且測定 EC₅₀。特定言之，在 4°C 下將 PBS 中之 2 μ g/mL 人類 PDGFR β 及人類 Fc 或 IgG 固定於 Maxisorp 板上隔夜。接著洗滌該板且用 superbloc 阻斷。將活體外轉譯之粗 scFv 溶胞產物 1:3 稀釋於 1xPBST 中。將 100 μ l 稀釋 scFv 溶胞產物加載至 Maxisorp 板之各孔中且在室溫下培育 1 小時。藉由抗 flag 抗體-HRP(在 1:5000 稀釋度下)及 TMB 受質來偵測結合於固定 PDGFR β 之 scFv。在 OD 450 nm 下進行終點分析之 Molecular Device 板讀取器上讀取該板。如第 4、5 及 6 圖中所示，在 ELISA 結合分析中，大於 50%對於 XB1511 及 XB2202 產生之 scFv 顯示特異性結合於 PDGFR β 。相反地，單獨之不成對 VL 不顯示結合於 PDGFR β (參見第 7 圖)。

藉由基於溶液之平衡結合分析測定若干 scFv 之親和

力。特定言之，將 120 pmol scFv RNA 轉譯至併有 ^{35}S Met 之游離蛋白質中。在含有 1xPBS 與 0.025% 氘核 (triton)、1 mg/mL BSA 及 0.1 mg/mL sssDNA 之結合緩衝液中稀釋經轉譯反應混合物 3 倍。將人類 PDGFR β 在同一結合緩衝液中稀釋至 100 nM 至 0 nM 之最終濃度。將稀釋之 scFv 混合物與 hPDGFR β 一起以 100 μl 之最終體積在 Kingfisher 板 (Thermofisher Scientific, 97002084) 上培育。在培育之後，使用 25 μl 蛋白質 A 磁性珠粒 (Invitrogen) 以自溶液捕獲 PDGFR β 。洗滌捕獲之 PDGFR β 且在 kingfisher Reader (Thermofisher Scientific) 中溶離。使用閃爍計數器對結合於磁性珠粒-固定 hPDGFR β 之 scFv (以 ^{35}S Met 標記) 之量進行計數，且用 Graph Pad Prism 5 計算 Kd。對於所測試之 XB1511 源性 scFv，當與單獨之 XB1511 VH 相比時，2 個 scFv 顯示高 8-10 倍之 Kd，1 個顯示高 2.5 倍之 Kd，且 4 個顯示類似 Kd (第 8 圖)。僅 1 個 scFv 顯示低於單獨之 XB1511 VH 的 Kd。如第 9 圖中所示，當與單獨之 XB2202 VH 相比時，所測試之 XB2202 源性 scFv 均顯示好約 8-10 倍之 Kd。

實例 4. 抗 PDGFR β VH 域對人類及小鼠 PDGFR β 之結合親和力

將實例 2 中所選之 R4 構架改組之人類及小鼠 PDGFR β 增濃之 VH 域池選殖至大腸桿菌表現載體中、產生及純化。在 Biacore T100 上使用表面電漿子共振測定 VH 域對

人類及小鼠 PDGFR 之結合動力學。簡言之，使用與抗 hIgG1 Fc 單株抗體偶合之 Series CM5 感測晶片 (CM5) 分別固定人類及小鼠 PDGFR-hIgG1-Fc 嵌合融合蛋白。對於各週期，首先捕獲 PDGFR 融合蛋白，接著以 100 $\mu\text{L}/\text{min}$ 之流動速率注射 VH 115 秒 (締合)。在締合階段之後立即為 600 秒之解離階段。在各週期單次注射 3 M MgCl_2 (10 $\mu\text{L}/\text{min}$, 60 秒) 使表面再生。注射多種濃度之 VH 域 (0.55 nM-40 nM) 且用 T100 評估軟體來分析所得感測圖。使用 1:1 結合曲線擬合來測定結合動力學。第 10、11 及 12 圖中分別展示 VH 域純系 XB2202 及 XB2708 對人類及小鼠 PDGFR β 之結合動力學。此等結果顯示 XB2202 及 XB2708 與親本 XB1511 相比親和力改良 50-150 倍。特定言之，XB2202 及 XB2708 之 K_d 分別為 249 pM 及 93 pM，且脫附速率 (K_{off}) 分別為 1.86×10^{-3} 及 9.267×10^{-4} 。XB2202 與 XB2708 均結合於人類及小鼠 PDGFR β 。尤其請注意，儘管其共用相同 HCDR3，但 XB2202 源自 VH1 家族生殖系序列且 XB2708 源自 VH3 家族生殖系序列。

實例 5. 抑制 PDGFBB 結合於 PDGFR β

使用表面電漿子共振在 Biacore T100 上評估本文揭示之 XB2202 VH 域對抗 PDGFBB 配位體結合於人類 PDGFR β 之能力。簡言之，使用與抗 hIgG1 Fc 單株抗體偶合之 Series CM5 感測晶片固定人類 PDGFR-hIgG1-Fc 嵌合融合蛋白。將 10 nM 人類 PDGFBB 注射於預捕獲之人類

PDGFR β ，獲得 100%在不存在 VH 下對 PDGFR β 之結合反應單元。對於各連續週期，首先捕獲 PDGFR 融合蛋白，接著注射 VH 域 120 秒。在沖掉未結合之 VH 域後，接著注射 10 nM PDGFBB 持續 120 秒。在各週期單次注射 3 M MgCl₂ (10 μ L/min，60 秒)使表面再生。注射多種濃度之 VH (0.46 nM-60 nM)，用 T100 評估軟體來分析所得感測圖，且計算 PDGFBB 結合抑制。如第 13 圖中所示，XB2202 以小於 5 nM 之 IC₅₀ 抑制 PDGFBB 結合於人類 PDFGRb。

實例 6. 抑制外被細胞細胞遷移

測定本文揭示之 XB2708 VH 域對抗 PDGF-BB 誘導性活體外外被細胞遷移之能力。自 Cell Systems Corporation (Kirkland, WA)獲得初級人類視網膜外被細胞且根據製造商建議使用 CSC 完整生長培養基來培養。將約 125 個細胞(2-5 繼代)接種於塗有人類血漿纖維結合蛋白(5 μ g/ml 於 PBS 中)之 384 孔 BIND[®]生物感測板之各孔中，且用含 BSA (1%於 PBS 中)之含有 0.1% BSA 之無血清培養基阻斷。時細胞黏著，接著血清挨餓隔夜。在血清挨餓之後，將細胞與各種濃度之針對人類 PDGFR β 受體之 VH 在組織培養恆溫箱中一起培育 1 小時。在抗體預培育結束時藉由將 PDGF-BB 以 5 ng/ml 之最終濃度添加至無血清培養基中來刺激遷移。在組織培養恆溫箱中在 37°C 與 5% CO₂ 及 >75%濕度下使用 BIND[®]掃描儀每 18 分鐘獲得孔影像持續 20 小時。使用基於 Matlab 之質心識別及追蹤演算法

以計算 10 小時與 16 小時之間的細胞速度來分析所收集之資料。第 14 圖中所述之結果顯示 XB2708 可以 0.54 nM 之 IC50 對抗 PDGF-BB 誘導性外被細胞遷移。

實例 7. VH-VL 對轉化為異源四聚 IgG 及生物活性之證明

XB1511 VH 與 D8 VL 係在 293T 細胞中之異源四聚 IgG 中一起表現。在 48 小時及 96 小時後收集細胞培養物上清液，且用蛋白質 A 瓊脂糖珠粒純化表現之 IgG。IgG 係以 8 mg/L 製造而無任何最佳化。為評估 XB1511/D8 IgG 之生物活性，將 HFF-1 人類包皮纖維母細胞接種於 384 孔 BIND 生物感測器中且使其在無血清培養基中附著隔夜。接著用 5 ng/mL 或 10 ng/mL PDGFBB 配位體刺激成纖維細胞，且使其在 100 nM XB1511/D8 IgG 存在或不存在下遷移 18 小時。每 15 分鐘捕獲 BIND 掃描儀影像且使用軟體分析工具以量測個別細胞遷移反應之軌跡長度。軌跡長度係由自藍色(無遷移)至紅色(最大遷移)之「熱圖(heat map)」表示。如第 15 圖中所示，XB1511/D8 IgG 能夠完全阻斷人類纖維母細胞之 PDGFBB 誘導性遷移。

實例 8. scFv 熱穩定性

測定 XB2202 VH 及 XB2202/A4 scFv 之熱穩定性。特定言之，在 4°C、37°C、60°C 及 70°C 下培育 1 mg/mL XB2202 及 XB2202-A4 持續 12 小時，且進行 PDGFR β 結合 ELISA 以測試蛋白質在培育後之結合活性。如第 16 圖中所示，

XB2202 VH 域在 60℃ 下培育之後失去顯著 PDGFR β 結合活性，且在 70℃ 下培育之後完全失去結合活性。XB2202 之 Tm 量測為約 62℃。相反地，XB2202/A4 scFv 在 70℃ 下培育 12 小時之後完全具有活性，表明 XB2202 scFv 之 Tm 大於 70℃。

實例 9. IgG1 抗體之表現、純化及濃縮

XB1511/D8 及 XB2202/A4 VH/VL 對分別以全長異源四聚 IgG1 抗體形式在 293T 細胞中表現，且加以純化。本文表 7 中闡述 XB1511/D8 及 XB2202/A4 IgG1 抗體之重鏈及輕鏈的胺基酸序列。

細胞培養物上清液係藉由過濾獲得且使用兩步純化流程純化所表現之抗體。特定言之，進行蛋白質 A 親和力純化，結合抗體在 pH 3.5 下溶離。使用 1 M Tris 將蛋白質 A 洗出液之 pH 值調節至 pH 7，且藉由使用 HiTrap Q XL 管柱 (GE Healthcare) 之離子交換層析進一步純化。純化之抗體儲存於 pH 7 PBS 中。

表 7. 設計為全長異源四聚 IgG1 抗體形式之 XB1511/D8 及 XB2202/A4 VH/VL 對之胺基酸序列。

抗體鏈	胺基酸序列 (信號序列加下劃線)	SEQ ID NO.
XB1511 IgG1	<u>GW</u> SLILLFLVAVATRVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISWV RQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCAIHGGDRSYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	505
D8	<u>DF</u> QVQIISFLLISASVIMSRGEIVMTQSPGTLTLSPGEGATLSCRASQSVTSNYLA	506

Ck	WYQQRPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGSGFGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYVNSRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
XB2202 IgG1	GWSLILLFLVAVATRVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCASGGTFSRHAISWV RQAPGQGLEWIGGILPILKTPNYAQRFGQGRVTINADESTSTVYMEMSSLRSED AVYYCATHGGDRSYWGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCAVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	507
A4 Ck	DFQVQIISFLLISASVIMSRGDVVMQTSPSSLSASVGDRVITTCQASQDISNWLN WYQQKPGKAPKLLIYEASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQQ YNNVLRFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTKVEIKRTVAAPSVFIFP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	508

藉由量測抗體溶液之 A_{280} 來測定在各純化步驟後之抗體表現量及抗體濃度。純化之抗體的純度及品質係藉由尺寸排除高效液相層析 (SEC-HPLC) 來測定。本文表 8 中闡述此等實驗之結果。此等資料顯示當 XB1511/D8 及 XB2202/A4 VH/VL 對設計為全長異源四聚 IgG1 抗體形式時，所得抗體為高度可製造的，因為其表現量高、輕易純化至高純度且顯示極少聚集。

表 8. XB1511/D8 及 XB2202/A4 IgG1 抗體之表現及純化的分析。

抗體	培養物體積	抗體表現量	蛋白質 A 純化後之抗體量	離子交換純化後之抗體量	2 步純化後之抗體回收%	抗體純度 %	抗體聚集體%
XB1511/D8 IgG1	2.0 L	24 mg/L	46 mg	44 mg	97.8%	95.8%	2.4%
XB2202/A4 IgG1	1.4 L	47 mg/L	62 mg	54 mg	87%	96.9%	2.5%

進一步分析純化之 XB1511/D8 及 XB2202/A4 IgG1 抗體之濃縮能力。特定言之，使用具有 10 kDa 及 30 kDa 截斷

限制之 centricon 超濾旋轉管柱將各抗體溶液濃縮至 50 mg/ml。藉由 SEC-HPLC 分析濃縮溶液之完整性。自此分析確定 50 mg/ml XB1511/D8 IgG1 溶液之純度為約 96%且含有約 2.4%抗體聚集體，而 50 mg/ml XB2202/A4 IgG1 溶液之純度為約 97.8%且含有約 2.2%抗體聚集體。此等資料證明 XB1511/D8 及 XB2202/A4 IgG1 抗體在濃縮溶液中高度穩定。

實例 10. XB1511/D8 及 XB2202/A4 IgG1 抗體之熱穩定性

使用基於螢光之分析測定 XB1511/D8 及 XB2202/A4 IgG1 抗體之熱穩定性。特定言之，使 5 mg/ml 純化之 XB1511/D8 IgG1、XB2202/A4 IgG1 或人類 IgG1 對照物與 Sypro 橙色染料(Sigma)混合，且將混合物溫度以 1 度增量自 25°C 提高至 95°C。當溫度提高且 IgG 展開時將 Sypro 橙色染料併入 IgG 中。使用 BioRad CFX96 儀器來監測 Sypro 橙色染料與 IgG 締合所產生之螢光信號。在此分析中，將 Sypro 橙色信號之負回歸(negative regression)用以識別各蛋白質之峰值熔融(亦即 T_m)點。

自此分析確定 XB1511/D8 及 XB2202/A4 之熔融溫度(T_m)分別為 67°C 至 70°C。將此與 T_m 為 72°C 之人類 IgG1 對照抗體充分比較。此資料證明本發明之 VH 及 VH/VL 對能夠設計成高度熱穩定性全長 IgG 分子之形式。

實例 11. XB2202 VH、scFv 及 IgG1 抗體對人類之結合親和力

使用表面電漿子共振在 Biacore T100 上測定 XB2202 VH 域、XB2202/A4 scFv 及 XB2202/A4 IgG1 對人類 PDGFR 之結合動力學。簡言之，將重組人類 PDGFR-hIgG1-Fc 嵌合融合蛋白(R&D, #385-PR-100/CF)固定於與抗 hIgG1 Fc 單株抗體(對於 VH 及 ScFv 分析)或抗 6His 抗體(對於 IgG 分析)偶合之 Series CM5 感測晶片上。使 XB2202 VH 域、XB2202/A4 scFv 及 XB2202/A4 IgG1 在 50 μ l/min 或 100 μ l/min 下以不同濃度(75 nM、50 nM、25 nM、10 nM、5 nM 及 1 nM)在表面上方流動 3 分鐘且允許解離 10 分鐘。使用 Biacore T100 分析軟體使用 1:1 模型來分析資料。檢查質量輸送且使其避免以允許精確量測。所有資料均根據 Biacore 標準協定加以雙重參考。

本文表 9 中展示 XB2202 VH 域、XB2202/A4 scFv 及 XB2202/A4 IgG1 抗體對人類 PDGFR β 之結合動力學。此等資料顯示 XB2202 VH 域、XB2202/A4 scFv 及 XB2202/A4 IgG1 各自對 PDGFR β 具有高結合親和力。尤其請注意，與單獨之不成對 XB2202 VH 域之脫附速率($2.95 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$)相比，XB2202/A4 scFv 及 XB2202/A4 IgG1 顯示改良之脫附速率(分別為 $1.54 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 及 $1.56 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$)。

表 9. XB2202 VH 域、XB2202/A4 scFv 及 XB2202/A4 IgG1 對人類 PDGFR β 之結合動力學

抗體	吸附速率($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)	脫附速率(s^{-1})	Kd (M)
XB2202 VH	1.30×10^7	2.95×10^{-3}	2.27×10^{-10}
XB2202/A4 ScFv	7.06×10^5	1.54×10^{-3}	2.18×10^{-9}
XB2202/A4 IgG1	9.80×10^5	1.56×10^{-3}	1.59×10^{-9}

實例 12. 使用活體內小鼠模型進行抗 PDGFR β 抗體之

功能分析

使用 Nobuo 等人, Am. J. Path, (2006) 168(6), 2036-2052 (以全文引用的方式併入本文中)中所述的在發展中之視網膜血管結構模型、角膜新血管生成模型及/或脈絡膜新血管生成模型來評估本文揭示之抗 PDGFR β 抗體活體內抑制 PDGF 誘導性血管化之能力。在此等分析中, 以 VH 域、scFv 及/或全長 IgG 之形式向小鼠投與抗體。

【圖式簡單說明】

第 1 圖為用於所揭示方法之示範性 VH 域核酸呈現文庫之構築的示意圖。

第 2 圖描繪量測 XB1511 VH 域、未經選擇之 XB1511 CDR3/構架改組 DNA 呈現文庫(R0)及 XB1511 CDR3/構架改組 DNA 呈現文庫池在四輪選擇後(R4)與人類或小鼠 PDGFR β 之結合的活體外結合分析結果。

第 3 圖描繪量測 XB1511 及構架改組衍生物 XB2202 及 XB2708 與人類 PDGFR β 之結合動力學的表面電漿子共振結合研究之結果。

第 4 圖描繪量測 XB2202 與人類(A)及小鼠(B) PDGFR β 之結合動力學的表面電漿子共振結合分析之結果。

第 5 圖描繪量測 XB2708 與人類(A)及小鼠(B) PDGFR β 之結合動力學的表面電漿子共振結合分析之結果。

第 6 圖為用於所揭示方法之示範性 VL 域核酸呈現文庫

之構築的示意圖。

第 7 圖描繪量測包含自 VH/VL 成對 DNA 呈現篩選之第二輪篩選池分離之 VL 域的 XB1511/VL scFv 與人類 PDGFR β 之結合的 ELISA 分析之結果。

第 8 圖描繪量測包含自 VH/VL 成對 DNA 呈現篩選之第三輪篩選池分離之 VL 域的 XB1511/VL scFv 與人類 PDGFR β 之結合的 ELISA 分析之結果。

第 9 圖描繪量測包含自 VH/VL 成對 DNA 呈現篩選之第二輪篩選池分離之 VL 域的 XB2202/VL scFv 與人類 PDGFR β 之結合的 ELISA 分析之結果。

第 10 圖描繪量測來自第 9 圖中所述之 XB1511/VL scFv 之不成對 VL 域與人類 PDGFR β 之結合的 ELISA 分析之結果。

第 11 圖描繪量測 ^{35}S Met 標記之 XB1511 VH 域及獲自 VH/VL 成對 DNA 呈現篩選之含 XB1511 之 scFV 與人類 PDGFR β 之結合的溶液結合親和力研究之結果。

第 12 圖描繪量測 ^{35}S Met 標記之 XB2202 VH 域及獲自 VH/VL 成對 DNA 呈現篩選之含 XB2202 之 scFV 與人類 PDGFR β 之結合的溶液結合親和力研究之結果。

第 13 圖描繪量測在各種濃度之 XB2202 下 PDGF-BB 與 PDGFR β 結合之動力學的表面電漿子共振競爭結合分析之結果。

第 14 圖描繪量測 XB2708 對外被細胞遷移之抑制的活體外細胞遷移分析之結果。

第 15 圖描繪量測含 XB1511 之 IgG1 抑制人類包皮纖維母細胞遷移之能力的無標記遷移分析之結果。

第 16 圖描繪量測 XB2202 VH 域及 XB2202/A4 scFv 在各種溫度下培育後與人類 PDGFR β 之結合的 ELISA 分析之結果。

【主要元件符號說明】

無

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt
SEQUENCE LISTING

<110> X-BODY, INC.

<120> PDGF RECEPTOR BETA BINDING POLYPEPTIDES

<130> 532638 XBI-005PC

<140> PCT/US2012/067909

<141> 2012-12-05

<150> US 61/566,778

<151> 2011-12-05

<150> US 61/610,905

<151> 2012-03-14

<160> 508

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR

<400> 1

His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr

1

5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR

<400> 2

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 3

<211> 17

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR

<400> 3

Gly Ile Leu Pro Ile Leu Lys Thr Pro Asn Tyr Ala Gln Arg Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: C05

<400> 4

Gly Val Leu Pro Ile Leu Lys Thr Pro Asn Tyr Ala Gln Arg Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: E2

<400> 5

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: A3

<400> 6

Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Tyr	Phe	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: F10

<400> 7

Trp	Ile	Asn	Pro	Asp	Ser	Gly	Gly	Thr	Tyr	Phe	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: C12

<400> 8

Trp	Met	Asn	Pro	Asp	Ser	Gly	Gly	Thr	Ile	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: H2

<400> 9

Trp	Leu	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Asp	Thr	His	Ser	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: B1

<400> 10

Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Asn	Gly	Asn	Thr	Thr	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: H1

<400> 11

Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Ser	Ala	Pro	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: E6

<400> 12

Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR

<400> 13

Trp	Ile	Val	Val	Gly	Ser	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Glu

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR

<400> 14

Val	Ile	Asn	Thr	Gly	Val	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: H3

<400> 15

Leu	Ser	Asn	Pro	Ser	Gly	Asp	Tyr	Thr	Val	Tyr	Ala	Pro	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: B4

<400> 16

Leu	Ser	Asn	Pro	Ser	Gly	Asp	Tyr	Thr	Val	Tyr	Ala	Pro	Lys	Leu	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: D06

<400> 17

Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: F3

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 18

Trp Ile Ser Ala Asp Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: A12

<400> 19

Trp Ile Ser Ala Asp Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: G3

<400> 20

Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: G12

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 21

Gly Ile Ile Pro Val Ser Gly Thr Pro Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: E9

<400> 22

Ile Thr Tyr Pro Ala Asp Ser Thr Thr Val Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: E11

<400> 23

Arg Ile Asn Asn Asp Gly Ser Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: C08

<400> 24

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Arg Ile Ser Ile Asp Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 25
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: XB2708

<400> 25

Phe Ile Leu Phe Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: D03

<400> 26

Arg Ile Asn Ala Asp Gly Thr Ser Thr Ala Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 27
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: A10

<400> 27

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Leu Ile Tyr Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: C09

<400> 28

Ala Ile Asp Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 29
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: A06

<400> 29

His Ile Ser Asn Asp Gly Ser Ile Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: C05

<400> 30

Arg Ile Lys Thr Asp Gly Ser Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 31
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: H01

<400> 31

Arg Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Arg
 1 5 10 15

Gly

<210> 32
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: G07

<400> 32

Arg Ile Ser Ser Asp Gly Ser Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 33
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR

<400> 33

Ser Tyr Ala Ile Ser
 1 5

<210> 34
 <211> 5

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: G2

<400> 34

Gly Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR

<400> 35

Arg His Ala Ile Ser
1 5

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR

<400> 36

Asp Tyr Tyr Ile Gln
1 5

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: H2

<400> 37

Ala Tyr Tyr Ile Gln
1 5

<210> 38

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR

 <400> 38

Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

<210> 39
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: H1

 <400> 39

Asp Tyr His Leu His
 1 5

<210> 40
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: E6

 <400> 40

Asp Tyr Tyr Leu His
 1 5

<210> 41
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: A1

 <400> 41

Ser Ser Ala Val Gln
 1 5

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 42
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: H7

<400> 42

Ser Ser Ala Met Gln
 1 5

<210> 43
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: B2

<400> 43

Asn Tyr Gln Val Gln
 1 5

<210> 44
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: A7

<400> 44

Asn Tyr Pro Val Gln
 1 5

<210> 45
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR

<400> 45

Asn Ser Phe Met Gln
 1 5

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 46
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR
 <400> 46

Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 47
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR
 <400> 47

Ser His Gly Met Ser
 1 5

<210> 48
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: G3
 <400> 48

Glu Leu Ser Met His
 1 5

<210> 49
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: H12
 <400> 49

Asp Asn Tyr Val His
 1 5

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 50
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: G12
 <400> 50

Ala Tyr Pro Ile Ser
 1 5

<210> 51
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: C06
 <400> 51

Gly His Tyr Ile His
 1 5

<210> 52
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: C11
 <400> 52

Asn Asp Tyr Ile His
 1 5

<210> 53
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: F08
 <400> 53

Ser Ser Tyr Ile His

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

1

5

<210> 54
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: E9

<400> 54

Asn Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: E11

<400> 55

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 56
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: C08

<400> 56

Ala Phe Trp Met His
1 5

<210> 57
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: D03

<400> 57

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Asn Asp Trp Met His
1 5

<210> 58
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: A10
<400> 58

Asp Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 59
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: C09
<400> 59

Asn Asn Ala Met Ser
1 5

<210> 60
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: A06
<400> 60

Gly His Trp Met His
1 5

<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR, clone: C05
<400> 61

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ser Asn Trp Met His
1 5

<210> 62
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain CDR

<400> 62

Ser Asp Trp Met His
1 5

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B10

<400> 63

His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H10

<400> 64

His Gln Ser Ser Ser Leu Pro His Thr
1 5

<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F10

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 65

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Gly Leu His
1 5 10

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B12

<400> 66

His Gln Thr Ser Ser Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B11

<400> 67

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E7

<400> 68

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Gln Thr
1 5

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E8

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 69

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Pro Tyr Thr
1 5 10

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H8

<400> 70

Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H12

<400> 71

Gln Gln Phe Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F8

<400> 72

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D11

<400> 73

Gln Gln Tyr Gly Ala Ser Pro Arg Thr
1 5

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G8

<400> 74

Gln Gln Tyr Gly Ser Ala Leu Leu Thr
1 5

<210> 75

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H9

<400> 75

Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Trp Thr
1 5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H11

<400> 76

His Gln Ser Arg Asn Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G12

<400> 77

His Gln Ser Arg Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E11

<400> 78

Gln Gln Tyr Glu Thr Ser Trp Thr
1 5

<210> 79

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F12

<400> 79

Arg Asp Gly Leu Asn His Leu Val
1 5

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C8

<400> 80

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Val Val Ile
1 5 10

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A8

<400> 81

His Gln Thr Gly Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B8

<400> 82

Leu Leu Ser Tyr Ser Gly Pro Arg Val Val
1 5 10

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F7

<400> 83

Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Phe Ser
1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B7

<400> 84

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Val Ile
1 5

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G9

<400> 85

Lys Ser Arg Asp Ser Ser Ala Met Arg Trp Val
1 5 10

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A9

<400> 86

Leu Leu Tyr Phe Asn Pro Thr Arg Val
1 5

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A11

<400> 87

Gly Ala Asp His Gly Arg Val
1 5

<210> 88

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E12

<400> 88

Gln Val Trp His Ser Gly Val Ile
1 5

<210> 89

<211> 8

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: H7
 <400> 89

His Gln Ser Arg Ser Ser His Thr
 1 5

<210> 90
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: A10
 <400> 90

Gln Ser Phe Asp Val Tyr Ser His Glu Val Val
 1 5 10

<210> 91
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: C11
 <400> 91

Met Gln Ser Thr His Phe Pro Phe Thr
 1 5

<210> 92
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: D10
 <400> 92

Gln Gln Tyr Asp Ser Pro Pro Trp Thr
 1 5

<210> 93

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: D12
 <400> 93

Gln Gln His Asp Thr Ser Gln Trp Thr
 1 5

<210> 94
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: C7
 <400> 94

Met Gln Gly Leu His Ile Pro His Thr
 1 5

<210> 95
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: D7
 <400> 95

Met Gln Ser Thr His Gln Trp Thr
 1 5

<210> 96
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: C9
 <400> 96

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Ser Arg Thr
 1 5

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 97
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: C12

<400> 97

Gln Gln Ser Phe Ser Met Arg Thr
 1 5

<210> 98
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: D8

<400> 98

Gln Gln Tyr Val Asn Ser Arg Thr
 1 5

<210> 99
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: D9

<400> 99

Gln Gln Tyr Asn Asp Phe Phe Thr
 1 5

<210> 100
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: G7

<400> 100

Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Ser
 1 5

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 101
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: G11

 <400> 101

Gln Gln Tyr Gly Asp Ser Val Phe Thr
 1 5

<210> 102
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: F9

 <400> 102

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
 1 5

<210> 103
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: E9

 <400> 103

Gln Glu Ser Tyr Ser Thr Leu Leu Tyr Thr
 1 5 10

<210> 104
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: B1

 <400> 104

Gln Val Trp Glu Ser Gly Ser Glu His Tyr Val
 1 5 10

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 105
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: E6
 <400> 105

Gln Val Trp Glu Ser Thr Ser Asp His Pro Thr
 1 5 10

<210> 106
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: F3
 <400> 106

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Trp Val
 1 5 10

<210> 107
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: H4
 <400> 107

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Gly His Arg Gly Val
 1 5 10

<210> 108
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: H5
 <400> 108

Gln Val Trp Asp Ser Ala Thr Asp His Val Val

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

1 5 10

<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B5

<400> 109

Gln Val Trp Asp Ser Asp Arg His His Val Val
1 5 10

<210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G6

<400> 110

Gln Val Trp Asp Ile Asn Asp Asp Tyr Ala Val
1 5 10

<210> 111
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C1

<400> 111

Gln Gln Tyr Val Ser Ser Pro Pro Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F1

<400> 112

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Gln Gln Tyr Val Thr Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A3

<400> 113

Gln Gln Tyr Asp Ser Val Pro Leu Thr
1 5

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B4

<400> 114

Gln Gln Tyr Glu Asp Leu Pro Ser Phe
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B6

<400> 115

Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Pro Tyr Ser
1 5

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F2

<400> 116

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Gln Gln Tyr Gln Asn Pro Pro Phe Thr
1 5

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D3
<400> 117

Gln Gln Tyr Lys Thr Phe Pro His Thr
1 5

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G2
<400> 118

Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A4
<400> 119

Gln Gln Tyr Asn Asn Val Leu Arg Thr
1 5

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G4

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 120

Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Thr Phe
1 5

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D5

<400> 121

Gln Gln Tyr Tyr Asn Trp Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A1

<400> 122

Gln Gln Arg Ser Asn Gly Val Thr Phe
1 5

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H2

<400> 123

Gln His Tyr His Thr Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 124

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E2

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 124

Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Pro Thr Phe Thr Val Thr
1 5 10

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F4

<400> 125

Gln Gln Thr Asn Thr Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C5

<400> 126

Gln Gln Tyr His Thr Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E5

<400> 127

Gln Gln Ser Phe Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F6

<400> 128

Gln Gln Ser Phe Thr Thr Leu Val Thr
1 5

<210> 129

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G5

<400> 129

Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Ser
1 5 10

<210> 130

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A5

<400> 130

Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Leu Val Tyr Val
1 5 10

<210> 131

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D6

<400> 131

Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asp Phe Val Tyr Val
1 5 10

<210> 132

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E4

<400> 132

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F5

<400> 133

Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu Ser Gly Pro Val
1 5 10

<210> 134
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G1

<400> 134

Ala Thr Trp Asp Asp Asp Leu Ser Asn Pro Lys Trp Val
1 5 10

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E3

<400> 135

Met Gln Ala Leu Gln Thr Ser Trp Thr
1 5

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A2

<400> 136

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D1

<400> 137

Met Gln Ser Arg Asn Leu Pro Lys Thr
1 5

<210> 138

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C4

<400> 138

Met Val Trp Tyr Ser Ala Trp Val
1 5

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E1

<400> 139

His Val Leu Asp Ser Ser Thr Ile Val Ile
1 5 10

<210> 140

<211> 10

<212> PRT

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A6

<400> 140

His Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Tyr Thr
1 5 10

<210> 141

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H1

<400> 141

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B2

<400> 142

Leu Leu Ser Tyr Ser Gly Ala Gly Val
1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C2

<400> 143

Leu Gln Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 144

<211> 9

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: G3
 <400> 144

Gln Ala Trp Asp Ser Ser His Ala Val
 1 5

<210> 145
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: H3
 <400> 145

Gln Ser Glu Asp Ser Arg Gly Pro Val
 1 5

<210> 146
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: D4
 <400> 146

Val Gln Ala Thr His Phe Pro Val Thr
 1 5

<210> 147
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: C6
 <400> 147

Cys Ser Tyr Thr Thr Gly Ser Thr Leu Tyr Leu
 1 5 10

<210> 148

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: B10
 <400> 148

Ala Tyr Gln Ser Val Ser
 1 5

<210> 149
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: H10
 <400> 149

Ser Ser Gln Ser Phe Ser
 1 5

<210> 150
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: F10
 <400> 150

Ala Ser Gln Ser Met Ser
 1 5

<210> 151
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: B12
 <400> 151

Ala Ser Gln Pro Phe Ser
 1 5

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 152
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: B11

<400> 152

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser
 1 5

<210> 153
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: E7

<400> 153

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 154
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: E8

<400> 154

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 155
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: H8

<400> 155

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 156
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: H12
 <400> 156

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr
 1 5

<210> 157
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: F8
 <400> 157

Val Ala Ser Arg Arg Val Thr
 1 5

<210> 158
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: D11
 <400> 158

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 159
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: G8
 <400> 159

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Ala
 1 5

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 160
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: H9
 <400> 160

Arg Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 161
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: H11
 <400> 161

Ala Ser Gln Ser Phe Ser
 1 5

<210> 162
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: G12
 <400> 162

Ser Ser Gln Ser Ile Ser
 1 5

<210> 163
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: E11
 <400> 163

Arg Ala Ser Thr Arg Ala Thr

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

1

5

<210> 164
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F12

<400> 164

Gly Glu Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 165
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C8

<400> 165

Tyr Asp Asn Tyr Gln Arg Phe Ser
1 5

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A8

<400> 166

Leu Ala Ser Gln Ser Phe Ser
1 5

<210> 167
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B8

<400> 167

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Asp Thr Ser Asn Lys Gln Ser
1 5

<210> 168
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F7

<400> 168

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 169
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B7

<400> 169

Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G9

<400> 170

Gly Lys Asp Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 171
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A9

<400> 171

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Asp Thr His Asn Arg His Ser
1 5

<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A11

<400> 172

Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp
1 5

<210> 173
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E12

<400> 173

Phe Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H7

<400> 174

Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser
1 5

<210> 175
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A10

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 175

Gly Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 176

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C11

<400> 176

Glu Val Ser Lys Arg Phe Ser
1 5

<210> 177

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D10

<400> 177

Asp Ala Ser His Leu Glu Ala
1 5

<210> 178

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D12

<400> 178

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ala
1 5

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C7

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 179

Glu Val Ser Gly Arg Phe Ser
1 5

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D7

<400> 180

Ser Val Ser Lys Arg Asp Ser
1 5

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C9

<400> 181

Glu Ala Ser Arg Leu Glu Ser
1 5

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C12

<400> 182

Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser
1 5

<210> 183

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D8

<400> 183

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 184

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D9

<400> 184

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 185

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G7

<400> 185

Lys Ile Ser Asn Arg Met Ser
1 5

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G11

<400> 186

Gly Gly Ser Ile Arg Ala Ser
1 5

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F9

<400> 187

Ala Ala Ser Thr Leu His Tyr
1 5

<210> 188

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E9

<400> 188

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B1

<400> 189

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 190

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E6

<400> 190

Tyr Asp Asn Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 191

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F3

<400> 191

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 192
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H4

<400> 192

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H5

<400> 193

Ser Asp Arg Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 194
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B5

<400> 194

Asp Asp Tyr Gly Arg Pro Ser
1 5

<210> 195
<211> 7
<212> PRT

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G6

<400> 195

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 196

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C1

<400> 196

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 197

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F1

<400> 197

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Gly
1 5

<210> 198

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A3

<400> 198

Gly Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 199

<211> 7

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: B4
 <400> 199

Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1 5

<210> 200
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: B6
 <400> 200

Ala Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1 5

<210> 201
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: F2
 <400> 201

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Arg
 1 5

<210> 202
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: D3
 <400> 202

Ala Ala Ser Tyr Leu Gln Thr
 1 5

<210> 203

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: G2

 <400> 203

Lys Val Ser Thr Leu Glu Ser
 1 5

<210> 204
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: A4

 <400> 204

Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1 5

<210> 205
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: G4

 <400> 205

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 206
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: D5

 <400> 206

Ala Ala Ser Thr Leu His Tyr
 1 5

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 207
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: A1
 <400> 207

Glu Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 208
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: H2
 <400> 208

Gln Ala Ser Ser Leu Lys Thr
 1 5

<210> 209
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: E2
 <400> 209

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 210
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: F4
 <400> 210

Arg Ala Thr Asn Leu Gln Ser
 1 5

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 211
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: C5
 <400> 211

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 212
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: E5
 <400> 212

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5

<210> 213
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: F6
 <400> 213

Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5

<210> 214
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: G5
 <400> 214

Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr
 1 5

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 215
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: A5
 <400> 215

Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Arg Gly Asp
 1 5 10

<210> 216
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: D6
 <400> 216

Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Arg Gly Asp
 1 5 10

<210> 217
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: E4
 <400> 217

Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 218
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: F5
 <400> 218

Thr Thr Asp Arg Arg Pro Ser

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

1

5

<210> 219
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G1

<400> 219

Thr Thr Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 220
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E3

<400> 220

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A2

<400> 221

Gln Val Ser Thr Arg Asp Ser
1 5

<210> 222
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D1

<400> 222

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Glu Ala Ser Ser Arg Phe Ser
1 5

<210> 223
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C4

<400> 223

Arg Ser Asp Ser Asp Arg His Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 224
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E1

<400> 224

Arg Asp Thr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A6

<400> 225

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H1

<400> 226

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Gly Lys Asn Thr Arg Pro Ser
1 5

<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B2
<400> 227

Asp Ala Ser Asn Lys His Ser
1 5

<210> 228
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C2
<400> 228

Asp Ser Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 229
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G3
<400> 229

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 230
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H3

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 230

Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser
1 5

<210> 231

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D4

<400> 231

Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 232

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C6

<400> 232

Asp Val Asn Arg Arg Pro Ser
1 5

<210> 233

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B10

<400> 233

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Gly Ser Thr Leu His
1 5 10

<210> 234

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H10

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 234

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His
1 5 10

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F10

<400> 235

His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 236

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B12

<400> 236

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ile Lys Leu His
1 5 10

<210> 237

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B11

<400> 237

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 238

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E7

<400> 238

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 239

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E8

<400> 239

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 240

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H8

<400> 240

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 241

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H12

<400> 241

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser Tyr Val Ala
1 5 10

<210> 242

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F8

<400> 242

Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Gly Asn Ala Val Asn
1 5 10

<210> 243

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D11

<400> 243

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Thr Ser Asn Phe Phe Ala
1 5 10

<210> 244

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G8

<400> 244

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 245

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H9

<400> 245

Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 246

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H11

<400> 246

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His
1 5 10

<210> 247
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G12

<400> 247

Arg Ala Ser Glu Ser Ile Gly Thr Ala Leu His
1 5 10

<210> 248
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E11

<400> 248

Arg Thr Ser Gln Ile Leu His Ser Gln Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F12

<400> 249

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Thr Cys Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 250
<211> 13
<212> PRT

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C8

<400> 250

Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Lys Asn Phe Val Ser
1 5 10

<210> 251

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A8

<400> 251

Arg Ala Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Asn Leu His
1 5 10

<210> 252

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B8

<400> 252

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Ser Pro Phe
1 5 10

<210> 253

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F7

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 253

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Lys Ser Ser Xaa Ser Leu Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 254
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B7
<400> 254

Gly Gly Ala Asn Ile Ala Asn Lys Asn Val His
1 5 10

<210> 255
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G9
<400> 255

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 256
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A9
<400> 256

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Tyr
1 5 10

<210> 257
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A11

<400> 257

Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys Val Asp
1 5 10

<210> 258

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E12

<400> 258

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 259

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H7

<400> 259

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Asn Ser Leu His
1 5 10

<210> 260

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A10

<400> 260

Thr Arg Cys Thr Gly Asn Ile Ala Ser His Phe Val Gln
1 5 10

<210> 261

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C11

<400> 261

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Asp Asp Gly Lys Thr Tyr Leu
1 5 10 15

Tyr

<210> 262

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D10

<400> 262

Gln Ala Ser His Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 263

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D12

<400> 263

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 264

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C7

<400> 264

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr His Leu Phe
1 5 10 15

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 265
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D7

<400> 265

Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Ile Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 266
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C9

<400> 266

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 267
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C12

<400> 267

Arg Thr Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 268
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D8

<400> 268

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 269
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: D9
 <400> 269

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys Leu Ala
 1 5 10

<210> 270
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: G7
 <400> 270

Arg Ser Ser Glu Ser Pro Val His Ser Asp Gly Asn Ile Tyr Leu Ser
 1 5 10 15

<210> 271
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: G11
 <400> 271

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Arg Asn Leu Ala
 1 5 10

<210> 272
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain CDR, clone: F9
 <400> 272

Arg Ala Ser Asp Asn Ile Gly Asn Tyr Leu Asn

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

1 5 10

<210> 273
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E9

<400> 273

Arg Ala Ser Glu Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 274
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B1

<400> 274

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Tyr Asp Ser Val His
1 5 10

<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E6

<400> 275

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ala Thr Thr Val
1 5 10

<210> 276
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F3

<400> 276

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 277
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H4

<400> 277

Gly Gly Asn Asn Ile Val Ser Lys Gly Val His
1 5 10

<210> 278
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H5

<400> 278

Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Ile Val His
1 5 10

<210> 279
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B5

<400> 279

Ala Gly Asn Asn Ile Gly Gly Lys Ser Val Gln
1 5 10

<210> 280
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G6

<400> 280

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ser Gly Asp Asn Leu Gly His Thr Asn Ala Cys
1 5 10

<210> 281
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C1

<400> 281

Thr Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr Leu Thr
1 5 10

<210> 282
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F1

<400> 282

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Tyr Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 283
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A3

<400> 283

Gln Ala Ser Gln Val Ile Asp Lys Tyr Val Asn
1 5 10

<210> 284
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B4

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 284

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Phe His Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 285

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B6

<400> 285

Arg Ala Ser Gln Ser Phe Gly Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 286

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F2

<400> 286

Gln Ala Ser Gln Phe Ile His Ile Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 287

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D3

<400> 287

Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Ile Tyr Val Ala
1 5 10

<210> 288

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G2

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 288

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Thr Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 289

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A4

<400> 289

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Trp Leu Asn
1 5 10

<210> 290

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G4

<400> 290

Arg Val Ser Gln Asn Val Phe Ser Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 291

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D5

<400> 291

Arg Ala Ser Asp Asn Ile Gly Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 292

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A1

<400> 292

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 293

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H2

<400> 293

Arg Ala Thr Glu Ser Ile Ser Ile Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 294

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E2

<400> 294

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 295

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F4

<400> 295

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 296

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C5

<400> 296

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Arg Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 297
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E5

<400> 297

Arg Ala Ser Gln Thr Phe Thr Ser His Leu Asn
1 5 10

<210> 298
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F6

<400> 298

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Val Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 299
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G5

<400> 299

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 300
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A5

<400> 300

Thr Val Ser Ser Gly Tyr Arg Ser Tyr Glu Val Asp
1 5 10

<210> 301
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D6

<400> 301

Thr Leu Ser Ser Asp Tyr Ser Ser Tyr Asn Val Asp
1 5 10

<210> 302
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E4

<400> 302

Ser Gly Ser Ser Thr Asn Ile Gly Ser Asn Ala Val Asn
1 5 10

<210> 303
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: F5

<400> 303

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ser Gly Gly Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn Phe Gly Tyr
1 5 10

<210> 304
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G1

<400> 304

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ser Val Asp
1 5 10

<210> 305
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E3

<400> 305

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asp
1 5 10 15

<210> 306
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A2

<400> 306

Cys Asp Asp Thr Val Ser Thr Leu Pro Ala Arg His Pro
1 5 10

<210> 307
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D1

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 307

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Arg Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 308

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C4

<400> 308

Thr Leu Ser Ser Gly Phe Asn Val Val Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 309

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: E1

<400> 309

Ala Gly Asn Asn Ile Gly Thr Tyr Tyr Val His
1 5 10

<210> 310

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: A6

<400> 310

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 311

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H1

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 311

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 312

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: B2

<400> 312

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Tyr
1 5 10

<210> 313

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C2

<400> 313

Arg Pro Ser Gln Asp Ile Gly Thr Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 314

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: G3

<400> 314

Ser Gly Asp Glu Leu Lys Tyr Lys Tyr Thr Cys
1 5 10

<210> 315

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: H3

<400> 315

Ser Gly Ser Thr Phe Pro Lys Leu Tyr Ser Phe
1 5 10

<210> 316

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: D4

<400> 316

Arg Ser Ser Glu Ser Val Val His Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 317

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain CDR, clone: C6

<400> 317

Thr Gly Thr Ser Asp Asp Val Gly Arg Tyr Asp Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 318

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: A4 XB1511

<400> 318

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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 Ile His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 319
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: B4

<400> 319

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 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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ala Ile His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 320
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: G2

<400> 320

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly 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 Lys Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 321
<211> 116
<212> PRT

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: XB2202

<400> 321

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

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Gly Ile Leu Pro Ile Leu Lys Thr Pro Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Asn Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 322

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: C4

<400> 322

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg His
20 25 30

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

Gly Gly Ile Leu Pro Ile Leu Lys Thr Pro Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Asn Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 323
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: B12

<400> 323

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Gly Ile Leu Pro Ile Leu Lys Thr Pro Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Asn Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 324
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: D07
<400> 324

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Gly Ile Leu Pro Ile Leu Lys Thr Pro Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Asn Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 325
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain, clone: C05

<400> 325

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg His
 20 25 30

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

Gly Gly Val Leu Pro Ile Leu Lys Thr Pro Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Asn Ala Asp Glu 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 Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 326
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain, clone: E05

<400> 326

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Lys Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Gly Ile Leu Pro Ile Leu Lys Thr Pro Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Asn Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 327
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: E2

<400> 327

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 328
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: A3
<400> 328

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

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Gln 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 Tyr Phe 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 Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

115

<210> 329

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: C3

<400> 329

Gln Met 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

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Leu Pro Ile Leu Lys Thr Pro Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Asn Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 330

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: F10

<400> 330

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Gln Met 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

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asp Ser Gly Gly Thr Tyr Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Ala Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 331
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: C12

<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 Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65707580

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

859095

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100105110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 332

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: H2

<400> 332

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala

151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Ser Ala Tyr

202530

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

354045

Gly Trp Leu Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr His Ser Ala Gln Lys Phe

505560

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65707580

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

859095

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100105110

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Thr Val Ser Ser
115

<210> 333
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: F11

<400> 333

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr His Ser 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 Gly Pro Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 334
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: B1

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 334

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Asn Thr Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Ile Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 335

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: E11

<400> 335

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Glu 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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Arg 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 Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 336
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: H1

<400> 336

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Leu 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 Ser Ala Pro 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 Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 337
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: E6

<400> 337

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys 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 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 338
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: A1

<400> 338

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser
20 25 30

Ala Val Gln Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Val Val Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met 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 Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 339

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: H7

<400> 339

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser
20 25 30

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ala Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Val Val Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met 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 Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 340
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: G04

<400> 340

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 Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Val Val Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 341
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: B2

<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 Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Thr Gly Val Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 342

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: A7

<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 Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Thr Gly Val Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 343

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: H3

<400> 343

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
20 25 30

Phe Met Gln Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Leu Ser Asn Pro Ser Gly Asp Tyr Thr Val Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ala Thr Ser Thr Phe Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 344

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: B4

<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 Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
20 25 30

Phe Met Gln Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Leu Ser Asn Pro Ser Gly Asp Tyr Thr Val Tyr Ala Pro Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ala Thr Gly Thr Phe Tyr

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 345

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: H05

<400> 345

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Phe Ile Leu Phe Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 346
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain, clone: D06

<400> 346

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Lys His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 347
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain, clone: F3

<400> 347

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

1 5 10 15

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 349
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: G3

<400> 349

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile 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 Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Thr Val Ser Ser
115

<210> 350
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: F05

<400> 350

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp 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 Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 351
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: H12

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 351

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Tyr Val His 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 Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 352

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: G12

<400> 352

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 Ala Phe Asn Ala Tyr
20 25 30

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Tyr 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 Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 353
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: C06

<400> 353

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Met Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly His
20 25 30

Tyr Ile His 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

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 354
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: C11

<400> 354

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Ala Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Arg Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Asp
20 25 30

Tyr Ile His 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 Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 355
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: F08

<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 Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Ser
20 25 30

Tyr Ile His 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 Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 356

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: E9

<400> 356

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Gln Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Phe
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 357
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: E11

<400> 357

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt
85 90 95

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 358
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: H11

<400> 358

Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr His Ser 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 Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 359
<211> 116

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: C08

<400> 359

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Glu Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Ser Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 360

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Heavy chain, clone: XB2708

<400> 360

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

20 25 30

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

Ala Phe Ile Leu Phe Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 361
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: D03
<400> 361

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Asp
20 25 30

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

Ser Arg Ile Asn Ala Asp Gly Thr Ser Thr Ala Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 362
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: A10

<400> 362

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 363
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain, clone: C09

<400> 363

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe
 65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 364
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Heavy chain, clone: A06

<400> 364

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

Trp Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser His Ile Ser Asn Asp Gly Ser Ile Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ala Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 365
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: C05

<400> 365

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Ser Asn
20 25 30

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

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 366
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: H01

<400> 366

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Thr Val Ser Ser
115

<210> 367
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: G04

<400> 367

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 368
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Heavy chain, clone: G07

<400> 368

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser
65 70 75 80

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

Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 369
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: B10

<400> 369

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Leu Gln Ser Val Thr Pro Arg
1 5 10 15

Glu Lys Leu Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Gly Ser Thr
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Val Ile
35 40 45

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Lys Tyr Ala Tyr Gln Ser Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 370
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: H10
<400> 370

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Ser Pro Lys
1 5 10 15

Asp Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ser Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Ala Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 371

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: F10

<400> 371

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Glu Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Gly
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro His Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Arg Tyr Ala Ser Gln Ser Met Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ala Ala Met Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 372

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: B12

<400> 372

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Gln Asn Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ile Lys
20 25 30

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Pro Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Ser Ser Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 373
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: B11

<400> 373

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Val Arg Val Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

100

105

<210> 374
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: E7

<400> 374

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 375
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: E8

<400> 375

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 376

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: H8

<400> 376

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Pro

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 377
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: H12
<400> 377

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser
20 25 30

Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Ser Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Thr
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Gln Phe Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 378
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: F8
<400> 378

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Arg Ser Asn Ile Gly Gly Asn
20 25 30

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile His Val Ala Ser Arg Arg Val Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 379
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: D11
<400> 379

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Thr Ser Asn
20 25 30

Phe Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Ile Ser
50 55 60

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ala Ser Pro
85 90 95

Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 380
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: G8

<400> 380

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Ala Gly Ile Pro Lys Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Ala Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ala Leu
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 381
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<223> Synthetic Light chain, clone: H9

<400> 381

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Arg Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Phe Arg Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Thr Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 382

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: H11

<400> 382

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Thr Phe Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Arg Asn Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 383

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: G12

<400> 383

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Glu Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ser Ser Gln Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Val Gly
50 55 60

Arg Gly Ser Glu Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asn Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Arg Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 384

<211> 107

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: E11

<400> 384

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ile Leu His Ser Gln
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Phe Arg Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Thr Ser Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 385

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: F12

<400> 385

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Thr Cys Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Arg Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

35

40

45

Gly Glu Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Ser Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys His Cys Arg Asp Gly Leu Asn His Leu
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 386

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: C8

<400> 386

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Lys Asn
20 25 30

Phe Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Tyr Gln Arg Phe Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Phe Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ser Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Ala Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Val Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 387
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain, clone: A8
 <400> 387

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

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Tyr Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Lys Leu Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Gly Ser Phe Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 388
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain, clone: B8
 <400> 388

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt
20 25 30

His Ser Pro Phe Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Asn Lys Gln Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Leu Leu Ser Tyr Ser Gly
85 90 95

Pro Arg Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 389
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: F7

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 389
Gln Ala Val Val Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ser Ser Xaa Ser Leu Leu Tyr Arg
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

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

Ser Tyr Arg Thr Pro Phe Ser Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 390
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: B7
<400> 390

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly Gly Ala Asn Ile Ala Asn Lys Asn Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Leu Gln Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Thr Arg Ala Gln Ala Arg
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Val Ile
85 90 95

Ile Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 391

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: G9

<400> 391

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Phe Tyr
35 40 45

Gly Lys Asp Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Ser Ser Ala Met Arg
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 392

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: A9

<400> 392

Asn Phe Met Leu Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

His Tyr Pro Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Val Pro Arg Thr
35 40 45

Phe Ile Tyr Asp Thr His Asn Arg His Ser Trp Thr Pro Val Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Phe Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Leu Leu Tyr Phe Asn Pro
85 90 95

Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 393
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: A11

<400> 393

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Lys
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
35 40 45

Arg Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Asp Gly Ile Pro
50 55 60

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

Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp
85 90 95

His Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

100

105

110

<210> 394
<211> 105
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: E12

<400> 394

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr His Leu Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Phe Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp His Ser Gly Val Ile Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 395
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: H7

<400> 395

Gln Pro Val Leu Thr Gln Ser Leu Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Asn Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asn Gln Ser Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Arg Ser Ser His Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 396

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: A10

<400> 396

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Arg Cys Thr Gly Asn Ile Ala Ser
20 25 30

His Phe Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr
35 40 45

Val Ile Phe Gly Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Arg Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Phe Asp

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt
85 90 95

Val Tyr Ser His Glu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 397
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: C11

<400> 397

Gln Thr Val Val Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Asp Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro His Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Phe Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Phe Tyr Cys Met Gln
85 90 95

Ser Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 398
<211> 107

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: D10

<400> 398

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

Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys Gln Ala Ser His Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser His Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Pro Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 399

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: D12

<400> 399

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

35

40

45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asp Thr Ser Gln
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 400

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: C7

<400> 400

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr His Leu Phe Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Gly Arg Phe Ser Gly Val Ser
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 401
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain, clone: D7

<400> 401

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asp Gly Asn Ile Tyr Leu Asn Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Ser Val Ser Lys Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Ser
 85 90 95

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

<210> 402
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain, clone: C9

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (75)..(75)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 402

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Val Ile Trp Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Arg Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Xaa Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Ser Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Ala Ile Lys
100 105

<210> 403

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: C12

<400> 403

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ser Gly Ser Gly Thr Asn Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Ser Met Arg Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 404
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: D8

<400> 404

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

Glu Gly Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
50 55 60

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

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gln Gln Tyr Val Asn Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
100 105 110

Ile Lys

<210> 405

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain, clone: D9

<400> 405

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Phe Phe Thr
 85 90 95

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 406
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Light chain, clone: G7

<400> 406

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Ser Pro Val His Ser
 20 25 30

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Asp Gly Asn Ile Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Leu Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Met Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 407
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: G11

<400> 407

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

Glu Gly Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Arg
20 25 30

Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Gly Ser Ile Arg Ala Ser Gly Thr Ser Thr Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asp Ser Val
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

100

105

<210> 408
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: F9

<400> 408

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

Asp Arg Val Asn Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Ile Gly Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Leu Lys
100 105

<210> 409
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: E9

<400> 409

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu
35 40 45

Ser Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Ser Tyr Ser Thr Leu Leu
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 410

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: B1

<400> 410

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

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Tyr Asp Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Phe
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ser Gly Ser Glu His

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt
85 90 95

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 411
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: E6

<400> 411

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ala Thr Thr Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln His Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Ser Val Ile Phe
35 40 45

Tyr Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ser Thr Ser Asp His
85 90 95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 412
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: F3

<400> 412

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 413

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: H4

<400> 413

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Val Ser Lys Gly Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ala Gly Phe
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Gly His
 85 90 95

Arg Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105

<210> 414
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: H5

<400> 414

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Met Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Ile Val
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Ile Tyr
 35 40 45

Ser Asp Arg Asp Arg Pro Ser Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Ser Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ala Thr Asp His
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 415
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<223> Synthetic Light chain, clone: B5

<400> 415

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ala Gly Asn Asn Ile Gly Gly Lys Ser Val
20 25 30

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Tyr Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Val Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Leu Thr Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Asp Arg His His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 416

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: G6

<220>

<221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

<221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>

<221> misc_feature

<222> (104)..(104)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 416

Gln Leu Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly His Thr Asn Ala
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Pro Ala Thr Leu Thr Ile Xaa Arg Val Xaa Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ile Asn Asp Asp Tyr
85 90 95

Ala Val Phe Gly Thr Gly Thr Xaa Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 417

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: C1

<400> 417

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Ser Ser Pro
85 90 95

Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Leu
100

<210> 418
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: F1

<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (61)..(61)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (65)..(65)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (82)..(82)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 418

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

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Tyr Asp

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Xaa Lys Pro Gly Lys Ala Pro Xaa Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Xaa Phe Ser Gly
50 55 60

Xaa Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Xaa Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Val Thr Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 419

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: A3

<400> 419

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

Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Val Ile Asp Lys Tyr
20 25 30

Val Asn Trp Tyr Arg Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Phe Ser Ile Thr Ser Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ile Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Val Pro Leu
85 90 95

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Ile Leu Asp Val Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

<210> 420
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: B4

<400> 420

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Phe His Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Asp Leu Pro Ser
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

<210> 421
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: B6

<400> 421

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Gly Ser Asn

202530

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

354045

Ile Phe Ala Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Thr

505560

Gly Ser Ala Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Arg Val Glu

65707580

Pro Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Phe Pro

859095

Tyr Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105

<210> 422

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: F2

<400> 422

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Phe Ile His Ile Tyr

202530

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

354045

Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

505560

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

65707580

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Gln Asn Pro Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn Gly Thr Val Ala
100 105 110

<210> 423
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: D3

<400> 423

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ile Ser Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Ile Tyr
20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Arg Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Gln Thr Ala Val Pro Pro Lys Phe Arg Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Thr Phe Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Phe Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

<210> 424
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: G2

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 424

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Thr Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Met
35 40 45

Phe Lys Val Ser Thr Leu Glu Ser Gly Asp Phe Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 425

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: A4

<400> 425

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 426
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: G4

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature
<222> (79)..(79)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 426

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

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Val Ser Gln Asn Val Phe Ser Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Arg Lys Thr Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Thr Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Xaa Ser
65 70 75 80

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Asp Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 427
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: D5

<400> 427

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

Asp Arg Val Asn Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Ile Gly Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Thr Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

<210> 428
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: A1

<400> 428

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Glu Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Ser Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Thr Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Gly Val Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 429
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: H2

<400> 429

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

Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Glu Ser Ile Ser Ile Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Val
35 40 45

Ser Gln Ala Ser Ser Leu Lys Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala
50 55 60

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu His Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Val Cys Gln His Tyr His Thr Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Met Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

<210> 430
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: E2

<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 430

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Xaa 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 Arg 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 Arg Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Leu Thr Pro Thr Phe Thr Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
100 105 110

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Leu Glu Ile Lys
115

<210> 431
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: F4

<400> 431

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Thr Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Gly Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asn Thr Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

<210> 432
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: C5

<400> 432

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Phe Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Ser 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 His Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 433

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: E5

<400> 433

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Phe Thr Ser His
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Gln Ala
65 70 75 80

Thr Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Ser Ser Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Thr Val Asp Val Lys Gly Thr Val Ala
100 105 110

<210> 434
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: F6

<400> 434

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Val Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Thr Thr Leu Val
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Val Asp Val Thr Arg Thr Val Ala
100 105 110

<210> 435
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: G5

<400> 435

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Cys Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

<210> 436

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: A5

<400> 436

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

Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Ser Gly Tyr Arg Ser Tyr Glu
20 25 30

Val Asp Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met
35 40 45

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Arg Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Arg Gly Asp Gly Ile Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Val Trp Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Glu Asp Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Asp
85 90 95

His Gly Ser Gly Ser Asn Leu Val Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
100 105 110

Val Thr Val Leu
115

<210> 437

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: D6

<400> 437

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

Ser Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Asp Tyr Ser Ser Tyr Asn
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Met Gly Pro Arg Phe Leu Met
35 40 45

Arg Val Gly Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Arg Gly Asp Gly Ile Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Val Lys Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Asp
85 90 95

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

His Gly Ser Gly Ser Asp Phe Val Tyr Val Phe Gly Ile Gly Thr Lys
100 105 110

Leu Thr Val Leu
115

<210> 438
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: E4

<400> 438

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Thr Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Arg Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asn Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 439
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: F5

<400> 439

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

Thr Val Ile Ile Ser Cys Ser Gly Gly Gly Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Phe Gly Tyr Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Thr Thr Asp Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Thr Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Leu
85 90 95

Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 440
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: G1

<400> 440

Gln Thr Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Ser Val Asp Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Ser Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Thr Thr Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asp Leu
85 90 95

Ser Asn Pro Lys Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 441
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: E3

<400> 441

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

<210> 442
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: A2

<400> 442

Asp Ile Cys Arg Ile Arg Pro Leu Ile Arg Leu Thr Ile Gly Thr Ile
1 5 10 15

Thr Ile Tyr Asn Tyr Asn Gly Cys Cys Asp Asp Thr Val Ser Thr Leu
20 25 30

Pro Ala Arg His Pro Trp Thr Ala Gly Leu His Leu Gln Ser Pro Arg
35 40 45

Arg Leu Met Tyr Gln Val Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60

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

Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His
85 90 95

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

Val Ala

<210> 443

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: D1

<400> 443

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

Gln Pro Ala Ala Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Arg
20 25 30

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly His Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Val Tyr Glu Ala Ser Ser Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

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

- <210> 444
- <211> 108
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220>
- <223> Synthetic Light chain, clone: C4
- <400> 444

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

Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly Phe Asn Val Val Ser
20 25 30

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

Leu Leu Arg Tyr Arg Ser Asp Ser Asp Arg His Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile
65 70 75 80

Leu Val Ile Ser Ala Leu Gln Ser Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Val Trp Tyr Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

100

105

<210> 445
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: E1

<400> 445

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ala Gly Asn Asn Ile Gly Thr Tyr Tyr Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Met Tyr
35 40 45

Arg Asp Thr Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Cys Gly Val Gln Val Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Val Leu Asp Ser Ser Thr Ile Val
85 90 95

Ile Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 446
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: A6

<400> 446

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

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Glu Arg Ala Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 447

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: H1

<400> 447

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Thr Arg Pro Ser Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Leu

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt
85 90 95

Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 448
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: B2
<400> 448

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

His Tyr Pro Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Lys His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Leu Leu Ser Tyr Ser Gly
85 90 95

Ala Gly Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 449
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: C2
<400> 449

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

Asp Arg Val Ala Ile Ala Cys Arg Pro Ser Gln Asp Ile Gly Thr Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Asp Ser Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Leu Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Thr Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Ser Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

<210> 450

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: G3

<400> 450

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Glu Leu Lys Tyr Lys Tyr Thr
20 25 30

Cys Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Arg Ser Glu Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser His Ala Val
85 90 95

Phe Gly Arg Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 451
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Light chain, clone: H3

<400> 451

His Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Phe Pro Gly
1 5 10 15

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Ser Thr Phe Pro Lys Leu Tyr
20 25 30

Ser Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Ile
35 40 45

Tyr Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Thr Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Ile Ile Ser Gly Val Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Asp Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Glu Asp Ser Arg Gly Pro
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 452
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<223> Synthetic Light chain, clone: D4

<400> 452

Gly Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Leu Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Glu Ser Val Val His Asp
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Ala
85 90 95

Thr His Phe Pro Val Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 453

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Light chain, clone: C6

<400> 453

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

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asp Asp Val Gly Arg Tyr
20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Gly Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Ile Leu Tyr Asp Val Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

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

<210> 454
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Oligonucleotide: FR3 Reverse

<400> 454
 cgcacagtaa tacacggc 18

<210> 455
 <211> 46
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Oligonucleotide: VH1a

<400> 455
 caattactat ttacaattac aatgcaggtk cagctggtgc agtctg 46

<210> 456
 <211> 46
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Oligonucleotide: VH1b

<400> 456
 caattactat ttacaattac aatgcaggtc cagcttgtgc agtctg 46

<210> 457
 <211> 46
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

```

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide:  VH1c

<400>  457
caattactat ttacaattac aatgsaggtc cagctggtac agtctg                                46

<210>  458
<211>  46
<212>  DNA
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide:  VH1d

<400>  458
caattactat ttacaattac aatgcaratg cagctggtgc agtctg                                46

<210>  459
<211>  46
<212>  DNA
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide:  VH2

<400>  459
caattactat ttacaattac aatgcagrtc accttgaagg agtctg                                46

<210>  460
<211>  46
<212>  DNA
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide:  VH3a

<400>  460
caattactat ttacaattac aatggargtg cagctggtgg agtctg                                46

<210>  461
<211>  46
<212>  DNA
<213>  Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide:  VH3b

<400>  461
caattactat ttacaattac aatgcaggtg cagctggtgg agtctg                                46

```

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

```

<210> 462
<211> 46
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide:  VH3c

<400> 462
caattactat ttacaattac aatggaggtg cagctgttgg agtctg
46

<210> 463
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide:  VH4a

<400> 463
caattactat ttacaattac aatgcagstg cagctgcagg ag
42

<210> 464
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide:  VH4b

<400> 464
caattactat ttacaattac aatgcaggtg cagctacagc agtgg
45

<210> 465
<211> 46
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide:  VH5

<400> 465
caattactat ttacaattac aatggargtg cagctggtgc agtctg
46

<210> 466
<211> 46
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

```

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<223> Synthetic Oligonucleotide: VH6

<400> 466
caattactat ttacaattac aatgcaggta cagctgcagc agtcag 46

<210> 467
<211> 46
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: VH7

<400> 467
caattactat ttacaattac aatgcaggta cagctggtgc aatctg 46

<210> 468
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: T7TMVUTR

<400> 468
taatacgact cactataggg acaattacta tttacaatta ca 42

<210> 469
<211> 75
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: XB1511 FR3CDR3FR4 Reverse

<400> 469
tgaggagacg gtgaccaggg ttccctggcc ccagtagctc ctgtcgcccc catgktcgc 60
acagtaatac acggc 75

<210> 470
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: FR4 Cu3 Reverse

<400> 470
ggagacgagg gggaaaaggg ttgaggagac ggtgaccag 39

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

```

<210> 471
<211> 87
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: Y109

<400> 471
tttttttttt tttttttttt aaatagcgga tgctaaggac gacttgctgt cgtcgtcctt      60
gtagtcggag acgagggggga aaagggt                                           87

<210> 472
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: Ck1

<400> 472
caactgctca tcagatggcg g                                                  21

<210> 473
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: C11

<400> 473
cagtgtggcc ttgttggtt g                                                  21

<210> 474
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: Ck2

<400> 474
agatggtgca gccacagttc g                                                  21

<210> 475
<211> 41
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

```

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: J11-3Ck2

<400> 475
agatggtgca gccacagttc gtagacggtc ascttggtcc c 41

<210> 476
<211> 41
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: J17Ck2

<400> 476
agatggtgca gccacagttc ggagacgggc agctgggtgc c 41

<210> 477
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: T7TMVUTR

<400> 477
taatacagct cactataggg acaattacta ttacaatta ca 42

<210> 478
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVkl1a

<400> 478
caattactat ttacaattac aatgracatc cagatgaccc ag 42

<210> 479
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVkl1b

<400> 479
caattactat ttacaattac aatggmcatc cagttgaccc ag 42

```

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

```

<210> 480
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVk1c

<400> 480
caattactat ttacaattac aatggccatc crgatgaccc ag 42

<210> 481
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVk1d

<400> 481
caattactat ttacaattac aatggtcac tggatgaccc ag 42

<210> 482
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVk2a

<400> 482
caattactat ttacaattac aatggatatt gtgatgaccc ag 42

<210> 483
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVk2b

<400> 483
caattactat ttacaattac aatggatrtt gtgatgactc ag 42

<210> 484
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

```

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVk3a

<400> 484
caattactat ttacaattac aatggaaatt gtgttgacrc ag 42

<210> 485
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVk3b

<400> 485
caattactat ttacaattac aatggaaata gtgatgacgc ag 42

<210> 486
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVk3c

<400> 486
caattactat ttacaattac aatggaaatt gtaatgacac ag 42

<210> 487
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVk4a

<400> 487
caattactat ttacaattac aatggacatc gtgatgaccc ag 42

<210> 488
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVk5a

<400> 488
caattactat ttacaattac aatggaaacg acactcacgc ag 42

<210> 489

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

```

<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVk6a

<400> 489
caattactat ttacaattac aatggaaatt gtgctgactc ag 42

<210> 490
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVk6b

<400> 490
caattactat ttacaattac aatggatggt gtgatgacac ag 42

<210> 491
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL1a

<400> 491
caattactat ttacaattac aatgcagtct gtgctgackc ag 42

<210> 492
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL1b

<400> 492
caattactat ttacaattac aatgcagtct gtgytgacgc ag 42

<210> 493
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL2

```

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<400> 493
caattactat ttacaattac aatgcagtct gccctgactc ag 42

<210> 494
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL3a

<400> 494
caattactat ttacaattac aatgtcctat gwgctgactc ag 42

<210> 495
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL3b

<400> 495
caattactat ttacaattac aatgtcctat gagctgacac ag 42

<210> 496
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL3c

<400> 496
caattactat ttacaattac aatgtcttct gagctgactc ag 42

<210> 497
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL3d

<400> 497
caattactat ttacaattac aatgtcctat gagctgatgc ag 42

<210> 498
<211> 42
<212> DNA

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL4

<400> 498
caattactat ttacaattac aatgcagcyt gtgctgactc aa 42

<210> 499
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL5

<400> 499
caattactat ttacaattac aatgcagsct gtgctgactc ag 42

<210> 500
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL6

<400> 500
caattactat ttacaattac aatgaatttt atgctgactc ag 42

<210> 501
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL7

<400> 501
caattactat ttacaattac aatgcagrct gtggtgactc ag 42

<210> 502
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL8

<400> 502
caattactat ttacaattac aatgcagact gtggtgaccc ag 42

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

<210> 503
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL4/9

<400> 503
caattactat ttacaattac aatgcwgcct gtgctgactc ag 42

<210> 504
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Oligonucleotide: UTRVL10

<400> 504
caattactat ttacaattac aatgcaggca gggctgactc ag 42

<210> 505
<211> 464
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Antibody chain: XB1511 IgG1

<400> 505

Gly Trp Ser Leu Ile Leu Leu Phe Leu Val Ala Val Ala Thr Arg Val
1 5 10 15

Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
20 25 30

Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
35 40 45

Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln
65 70 75 80

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr
85 90 95

Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Ile His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
130 135 140

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
165 170 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
180 185 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
195 200 205

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
210 215 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
225 230 235 240

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
245 250 255

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
260 265 270

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
275 280 285

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
290 295 300

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
305 310 315 320

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
325 330 335

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
340 345 350

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
355 360 365

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
370 375 380

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
405 410 415

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
420 425 430

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
435 440 445

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 506

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Antibody chain: D8 Ckappa

<400> 506

Asp Phe Gln Val Gln Ile Ile Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ile Met Ser Arg Gly Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
20 25 30

Thr Leu Ser Pro Gly Glu Gly Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Ser Val Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
50 55 60

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile
65 70 75 80

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Tyr Val Asn Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 507
<211> 464
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Antibody chain: XB2202 IgG1

<400> 507

Gly Trp Ser Leu Ile Leu Leu Phe Leu Val Ala Val Ala Thr Arg Val
1 5 10 15

Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
20 25 30

Gly Ser Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
35 40 45

Arg His Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Gly Ile Leu Pro Ile Leu Lys Thr Pro Asn Tyr Ala Gln
65 70 75 80

Arg Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Asn Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr
85 90 95

Val Tyr Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Thr His Gly Gly Asp Arg Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
130 135 140

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
165 170 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
180 185 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
195 200 205

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
210 215 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
225 230 235 240

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
245 250 255

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
260 265 270

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
275 280 285

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
290 295 300

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
305 310 315 320

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
325 330 335

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
340 345 350

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
355 360 365

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
370 375 380

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
405 410 415

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
420 425 430

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
435 440 445

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 508

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Antibody chain: A4 Ckappa

<400> 508

Asp Phe Gln Val Gln Ile Ile Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

Ile Met Ser Arg Gly Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
20 25 30

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln
35 40 45

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro
65 70 75 80

168706-Supplementary SEQ Listing-20170126.txt

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
85 90 95

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Asn Asn Val Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
195 200 205

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

七、申請專利範圍：

1. 一種特異性結合於 PDGFR β 之包含重鏈可變(VH)域之經分離結合多肽，其中該 VH 域包含 CDR3、CDR2 及 CDR1，

其中該 CDR3 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之胺基酸序列，該 CDR2 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之胺基酸序列，且該 CDR1 包含 SEQ ID NO: 35 中所述之胺基酸序列，或

其中該 CDR3 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之胺基酸序列，該 CDR2 包含 SEQ ID NO: 25 中所述之胺基酸序列，且該 CDR1 包含 SEQ ID NO: 46 中所述之胺基酸序列。

2. 如請求項 1 之結合多肽，其中該 VH 域包含與選自由 SEQ ID NO: 321-326、345 及 360 組成之群的胺基酸序列享有至少 80%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。
3. 如請求項 2 之結合多肽，其中該 VH 域包含選自由 SEQ ID NO: 321-326、345 及 360 組成之群的胺基酸序列。
4. 如請求項 1 至 3 中任一項之結合多肽，其進一步包含輕鏈可變(VL)域，該 VL 域包含 CDR3，該 CDR3 包含選自由 SEQ ID NO: 63-147 組成之群的胺基酸序列。
5. 如請求項 4 之結合多肽，其中該 VL 域進一步包含 CDR2，該 CDR2 包含選自由 SEQ ID NO: 148-232 組成之群的胺基酸序列。
6. 如請求項 4 之結合多肽，其中該 VL 域進一步包含 CDR1，該 CDR1 包含選自由 SEQ ID NO: 233-317 組成之群的胺基酸序列。

7. 如請求項 4 之結合多肽，其中該 VL 域包含與選自由 SEQ ID NO: 369-453 組成之群的胺基酸序列享有至少 80% 胺基酸序列一致性之胺基酸序列。
8. 如請求項 4 之結合多肽，其中該 VL 域包含選自由 SEQ ID NO: 369-453 組成之群的胺基酸序列。
9. 如請求項 1 至 3 中任一項之結合多肽，其中該結合多肽與另一結合多肽結合於 PDGFR β 上之相同抗原決定基，或與該另一結合多肽競爭結合於 PDGFR β ，該另一結合多肽包含與選自由 SEQ ID NO: 321-326、345 及 360 組成之群的胺基酸序列享有至少 80% 胺基酸序列一致性之 VH 域胺基酸序列。
10. 如請求項 9 之結合多肽，其中該 VH 域胺基酸序列選自由 SEQ ID NO: 321-326、345 及 360 組成之群。
11. 如請求項 1 至 3 中任一項之結合多肽，其抑制 PDGFR β 之活性。
12. 如請求項 11 之結合多肽，其中 PDGFR β 之該活性係藉由拮抗 PDGF 與 PDGFR β 之結合來抑制。
13. 如請求項 11 之結合多肽，其中 PDGFR β 之該活性係藉由對抗 PDGFR β 二聚化來抑制。
14. 如請求項 1 至 3 中任一項之結合多肽，其以小於 250 pM 之 Kd 結合於 PDGFR β 。
15. 如請求項 1 至 3 中任一項之結合多肽，其以小於 100 pM 之 Kd 結合於 PDGFR β 。

16. 如請求項 1 至 3 中任一項之結合多肽，其以小於 10^{-3} s^{-1} 之脫附速率結合於 PDGFR β 。
17. 如請求項 1 至 3 中任一項之結合多肽，其特異性結合於小鼠及人類 PDGFR β 。
18. 如請求項 1 至 3 中任一項之結合多肽，其以小於 5 nM 之 IC50 拮抗 PDGF 與該 PDGFR β 之結合。
19. 如請求項 1 至 3 中任一項之結合多肽，其以小於 4 nM 之 IC50 抑制配位體，該配位體誘導 PDGFR β 之酪胺酸磷酸化。
20. 如請求項 1 至 3 中任一項之結合多肽，其包含熔融溫度 (Tm) 為至少 70°C 之 VH 域。
21. 如請求項 1 至 3 中任一項之結合多肽，其為抗體。
22. 如請求項 1 至 3 中任一項之結合多肽，其為 scFv。
23. 一種經分離核酸，其編碼如請求項 1 至 10 中任一項之結合多肽。
24. 一種重組表現載體，其包含如請求項 23 之核酸。
25. 一種宿主細胞，其包含如請求項 24 之重組表現載體。
26. 一種產生特異性結合於人類 PDGFR β 之結合多肽的方法，其包含將如請求項 25 之宿主細胞於使得該宿主細胞產生特異性結合於人類 PDGFR β 之結合多肽的條件下進行培養。
27. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 22 中任一項之結合多肽及一或多種醫藥學上可接受之載劑。
28. 一種如請求項 27 之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療 PDGFR β 相關疾病或病症之藥物。

29. 如請求項 28 之用途，其中該疾病或病症為年齡相關之黃斑部變性 (AMD) 或癌症。