



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0133884
(43) 공개일자 2022년10월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2896 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7025808
- (22) 출원일자(국제) 2021년01월28일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년07월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/015534
- (87) 국제공개번호 WO 2021/155028
국제공개일자 2021년08월05일
- (30) 우선권주장
62/967,470 2020년01월29일 미국(US)
63/085,818 2020년09월30일 미국(US)

- (71) 출원인
켄조케티 바이오테크놀로지 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 유타
에비뉴 280 스위트 110
- (72) 발명자
아라툰 윌리엄 로버트
미국 캘리포니아 94920 티뷰론 아셀라 드라이브 1
브라이언트 라파엘라
미국 캘리포니아 94010 벨링게임 하워드 에비뉴
1524
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인와이에스장

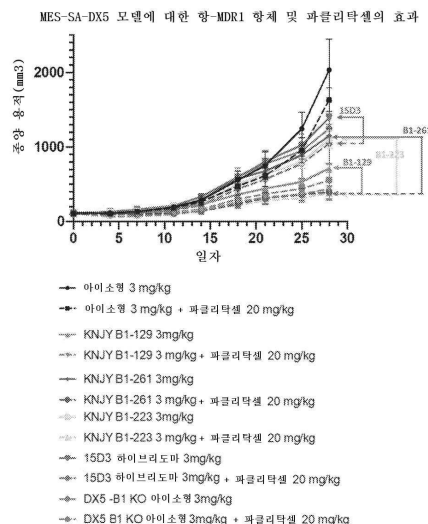
전체 청구항 수 : 총 77 항

(54) 발명의 명칭 항-MDR1 항체 및 이의 용도

(57) 요약

세포 유출 펌프 MDR1을 표적으로 하는 항체가 제공된다. 또한 이러한 항체를 포함하거나 암호화하는 억제학적 조성물, 핵산, 재조합 발현 벡터, 세포 및 키트가 제공된다. 세포, 예컨대, 중앙 세포에서 MDR1 발현의 존재 유무, MDR1 발현 수준, 및/또는 MDR1 기능 저해를 검출하기 위한 항체를 사용하는 방법이 또한 개시되어 있다. 또한, 중앙 연관 항원 및 MDR1에 결합하는 다중특이적 항체가 제공된다. 또한 본 명세서에 개시된 바와 같은 항-MDR1 항체 또는 MDR1 및 중앙-연관 항원을 둘 다 표적으로 하는 다중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암에 대해 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

C07K 16/2803 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

모한티 수치스미타

미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 메이
페어 애비뉴 680

포나스 폴 데이비드

미국 캘리포니아 94114 샌프란시스코 클리퍼 스트
리트 698

자이 치앙텅

미국 캘리포니아 94080 사우스 샌프란시스코 노스
우드 드라이브 312

장 핑펑

미국 캘리포니아 95014 쿠파티노 팀토 레인 7548

명세서

청구범위

청구항 1

다제 내성 단백질 1(Multidrug resistance protein 1: MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체로서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3)을 포함하는 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁하는, 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍을 포함하는 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁하는, 항체.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체 B1.28, B1.261, B1.129, B1.225 및 B1.223로 이루어진 군으로부터 선택된 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해서 경쟁하는, 항체.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 HCDR을 포함하는, 항체.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 VL 영역의 LCDR을 포함하는, 항체.

청구항 6

제1항에 있어서, 항체는

표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 경쇄 CDR(LCDR)을 포함하는, 항체.

청구항 7

다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체 분자로서, 상기 항체 분자의 항원-결합 부위는,

표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3);

표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3; 또는

표 2에 열거된 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3

를 포함하는, 항체 분자.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 VH 영역과 VL 영역의 쌍의 HCDR 1 내지 3 및 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 분자.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 제1 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 분자.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 제2 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 분자.

청구항 11

제7항에 있어서, 상기 항체 분자는 표 2에 열거된 항체의 가변 경(VL)쇄 및/또는 가변 중(VH)쇄를 포함하는, 항체 분자.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 항체는,

- (i) B1.28 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.28 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3;
- (ii) B1.261 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.261 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3;
- (iii) B1.129 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.129 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3;
- (iv) B1.225 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.225 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3;
- (v) B1.188 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.188 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3;
- (vi) B1.27 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.27 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3;

또는

- (vii) B1.223 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.223 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하되, VH 및 VL 영역은 표 2에 열거되어 있는, 항체 분자.

청구항 13

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 분자는 인간 MDR1에 그리고 시노몰구스 MDR1에 결합하는, 항체 분자.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 항체 분자는 B1.129 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.129 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3, B1.28 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.28 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나, 또는 상기 항체 분자는 B1.261 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.261 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 분자.

청구항 15

제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 분자는 MDR1의 세포외 도메인에서 루프 1에 결합하는, 항체 분자.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 항체 분자는 상기 B1.129 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 VL 영역의 LCDR 1 내지 3 또는 상기 B1.223 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 분자.

청구항 17

제7항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 분자는 암세포에 의한 칼세인, 다우노루비신(Dioc2) 및 로다민 중 하나 이상의 유출을 저해하는, 항체 분자.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 암세포는 MDR1을 과발현하는 293T 세포인, 항체 분자.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 암세포는 MES-SA-DX5 암세포인, 항체 분자.

청구항 20

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 상기 B1.129 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 분자.

청구항 21

세포 표면 상에 발현된 MDR1에 특이적으로 결합하는 항체 분자로서, 상기 항체는,

(i) 아미노산 서열: GFTFSRY(서열번호 343)를 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1; 아미노산 서열: SSGGGN(서열번호 344)을 포함하는 HCDR2; 및 아미노산 서열: GAGDAWFAY(서열번호 345)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 가변 중(VH)쇄; 및 아미노산 서열: RSSQNIHSTGNTYLD(서열번호 11)를 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR) 1; 아미노산 서열: KVSNRFS(서열번호 12)를 포함하는 LCDR2; 및 아미노산 서열: FQGSHIPRT(서열번호 13)를 포함하는 LCDR3을 포함하는 가변 경(VL)쇄;

(ii) 아미노산 서열: EVKVVESGGVLRPGGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPKEKLEWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSLRSEDTALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVTVSS(서열번호 287)를 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열: DVVLTSPLSLPVTLPGEASISCRSSQNIHSTGNTYLDWYQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVIYCFQGSHPRTFGQGTKLEIK(서열번호 20)를 포함하는 VL쇄;

(iii) 아미노산 서열: EVQLVESGGVTVPGGSLRLSAASGFTFSRYTMSWVRQAPGKLEWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSLRSEDTALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVSCFVSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 309)를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열: DVVLTSPLSLPVTLPGEASISCRSSQNIHSTGNTYLDWYQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVIYCFQGSHPRTFGQGTKLEIK(서열번호 21)를 포함하는 경쇄;

(iv) 아미노산 서열: GYTFTNY(서열번호 346)를 포함하는 HCDR1; 아미노산 서열: YPGNDD(서열번호 347)를 포함하는 HCDR2; 및 아미노산 서열: GGYRAMDY(서열번호 308)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열: RSSQNIHSTGNTYLD(서열번호 11)를 포함하는 LCDR1; 아미노산 서열: KVSNRFS(서열번호 12)를 포함하는 LCDR2; 및 아미노산 서열: FQGSHIPRT(서열번호 13)를 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL쇄;

(v) 아미노산 서열: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNMMHWVRQAPGQRLWEMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGLTVTVSS(서열번호 294)를 포함하는 VH쇄 및 아미노산 서열: DVVLTSPLSLPVTLPGEASISCRSSQNIHSTGNTYLDWYQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVIYCFQGSHPRTFGQGTKLEIK(서열번호 21)를 포함하는 경쇄;

(vi) 아미노산 서열: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNMMHWVRQAPGQRLWEMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLSKDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFVSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 310)를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열: DVVLTSPLSLPVTLPGEASISCRSSQNIHSTGNTYLDWYQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVIYCFQGSHPRTFGQGTKLEIK(서열번호 21)를 포함하는 경쇄;

(vii) 아미노산 서열: GFTFSRY(서열번호 343)를 포함하는 HCDR1; 아미노산 서열: SSGGGN(서열번호 344)를 포함하는 HCDR2; 및 아미노산 서열: GAGDAWFAY(서열번호 345)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열: RSSQSLVHNGNTYLE(서열번호 290)를 포함하는 LCDR1; 아미노산 서열: KVSNRFS(서열번호 12)를 포함하는 LCDR2; 및 아미노산 서열: QGSHFPRT(서열번호 348)를 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL쇄;

(viii) 아미노산 서열: EVKVVESGGVLRPGGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPKEKLEWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSLRSEDTALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVTVSS(서열번호 287)를 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열:

DIVMTQSPLSLPVSLGDPASISCRSSQSLVHSNGNTYLEYYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 311)를 포함하는 VL쇄;

(ix) 아미노산 서열:
EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYTMSWVRQAPGKLEWVATISSGGGNTIYPDSVKGRFTVSRDNSKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCARYGAG
DAWFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFL
YSDLTVDKSRWQQGVNFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 309)를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열:
DIVMTQSPLSLPVSLGDPASISCRSSQSLVHSNGNTYLEYYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 311)를 포함하는 경쇄;

(x) 아미노산 서열: GYTFTNY(서열번호 346)를 포함하는 HCDR1; 아미노산 서열: YPGNDD(서열번호 347)를 포함하
는 HCDR2; 및 아미노산 서열: GGYRAMDY(서열번호 308)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열:
RSSQSLVHSNGNTYLE(서열번호 290)를 포함하는 LCDR1; 아미노산 서열: KVSNRFS(서열번호 12)를 포함하는 LCDR2;
및 아미노산 서열: QGSHPRT(서열번호 348)를 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL쇄;

(xi) 아미노산 서열:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNINMHVVRQAPGQRLEWMTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYR
AMDYWGQGTITVTVSS(서열번호 294)를 포함하는 VH쇄 및 아미노산 서열:
DIVMTQSPLSLPVSLGDPASISCRSSQSLVHSNGNTYLEYYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 311)를 포함하는 경쇄;

(xii) 아미노산 서열:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNINMHVVRQAPGQRLEWMTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYR
AMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLKSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGVNFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 310)를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열:
DIVMTQSPLSLPVSLGDPASISCRSSQSLVHSNGNTYLEYYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 311)를 포함하는 경쇄;

(xiii) 아미노산 서열: GFTFSRY(서열번호 343)를 포함하는 HCDR1; 아미노산 서열: SSGGGN(서열번호 344)을 포함
하는 HCDR2; 및 아미노산 서열: GAGDAWFAY(서열번호 345)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH쇄; 및 아미노산
서열: RSSQTIVHSNGNTYLE(서열번호 39)를 포함하는 LCDR1; 아미노산 서열: KVKRFS(서열번호 40)를 포함하는
LCDR2; 및 아미노산 서열: FQASHPRT(서열번호 329)를 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL쇄;

(xiv) 아미노산 서열:
EVKVVESGGVLRPGGSLKLSCAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGNTIYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDTALYYCARYGAG
DAWFAYWQGTLVTVSS(서열번호 287)를 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열:
DVLMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQTI VHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVKRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQASHPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 313)를 포함하는 VL쇄;

(xv) 아미노산 서열:
EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYTMSWVRQAPGKLEWVATISSGGGNTIYPDSVKGRFTVSRDNSKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCARYGAG
DAWFAYWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPVLDSDGSFFL
YSDLTVDKSRWQQGVNFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 309)를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열:
DVLMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQTI VHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVKRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQASHPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 313)를 포함하는 VL쇄;

(xvi) 아미노산 서열: GYTFTNY(서열번호 346)를 포함하는 HCDR1; 아미노산 서열: YPGNDD(서열번호 347)를 포함
하는 HCDR2; 및 아미노산 서열: GGYRAMDY(서열번호 308)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열:
RSSQTIVHSNGNTYLE(서열번호 39)를 포함하는 LCDR1; 아미노산 서열: KVKRFS(서열번호 40)를 포함하는 LCDR2;

및 아미노산 서열: FQASHFPRT(서열번호 329)를 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL쇄;

(xvii) 아미노산 서열:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNINMHWRQAPGQRLEWMGTIYPGNDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDATVYYCARGGYR
AMDYWGQGTLLTVSS(서열번호 294)를 포함하는 VH쇄 및 아미노산 서열:
DVLMTQTPLSLPVSLGDAQISCRSSQTIHVSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVKSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVIYCFQASHFPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 313)를 포함하는 경쇄; 또는

(xviii) 아미노산 서열:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNINMHWRQAPGQRLEWMGTIYPGNDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDATVYYCARGGYR
AMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVKSDGSGFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 310)를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열:
DVLMTQTPLSLPVSLGDAQISCRSSQTIHVSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVKSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVIYCFQASHFPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 313)를 포함하는 경쇄

를 포함하는, 항체 분자.

청구항 22

다제 내성 단백질 1(MDR1) 및 종양 연관 항원(TAA)에 결합하는 이중특이적 항체 분자로서, 상기 항체 분자는 2개의 동일한 가변 경(VL)쇄, 제1 가변 중(VH)쇄 및 제2 VH쇄를 포함하되, 상기 VL쇄는 각각 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제1 VH쇄는 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 TAA에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 경쇄 중 하나와 쌍을 이룰 때 상기 TAA에 결합하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 2개의 VL쇄의 항원-결합 부위는 표 2에 열거된 항체의 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3)을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 제1 VH쇄의 항원-결합 부위는 표 2에 열거된 항체의 중쇄 CDR 1 내지 3(HCDR 1 내지 3)을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 25

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 제1 VH쇄는 표 2에 열거된 항체 이외의 항-MDR1 항체의 HCDR 1 내지 3을 포함하되, 선택적으로 상기 제1 VH쇄는 표 2에 열거된 항체 이외의 항-MDR1 항체의 VH쇄의 아미노산 서열을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 항-MDR1 항체는 하기를 포함하는, 이중특이적 항체 분자:

하기 아미노산 서열을 갖는 15D3 항체의 VH쇄:

EVKVVESGGVLVRPGSLKLSCAASGFTFSRYTMSVWRQTPEKRLWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDATLYYCARYGAG
DAWFAYWGQGTLLTVSA(서열번호 293);

하기 아미노산 서열을 갖는 UIC2 항체의 VH쇄:

AVQLQQSGPELVKTGASVKISCKASGYSFNYYIHVVKQSHGKSLEWIGFISCYNGATFYNQKFKGKATFTVDTSSSTAYMKFNSLTFEDSAVYYCARLP IQ
FGNFYPMQYWGQGTSTVTVSS(서열번호 288); 또는

하기 아미노산 서열을 갖는 MRK16 항체의 VH쇄:

EVILVESGGGLVKPGSLKLSCAASGFTFSRYTMSVWRQTPEKRLWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAMNNLYLQMSSLRSEDATLYYCARYYRY

EAWFASWGQGLVTVSA(서열번호 286).

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 항-MDR1 항체는 아미노산 서열:

EVKVVESGGVLVRPGGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGX²TYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDTALYYCARYGA
GDAWFAYWGQGLVTVSS(서열번호 292)를 갖는 VH쇄를 포함하되, X²는 N, Q 또는 S이고,

선택적으로 X²는 Q 또는 S인, 이중특이적 항체 분자.

청구항 28

제22항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 VL쇄(들)는 표 2에 열거된 B1-28 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하고,

선택적으로 상기 VL쇄는 표 2에 열거된 B1-28 항체의 VL쇄의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

상기 VL쇄(들)는 아미노산 서열:

LWVPGSTGDLMTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCF
QGSHPRTFGGGTKLEIK(서열번호 289)을 포함하는 VL쇄를 갖는 항-MDR1 V6 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하고,

선택적으로 상기 VL쇄는 V6 항체의 VL쇄의 아미노산 서열을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 29

제22항 또는 제24항에 있어서, 상기 VL쇄는 표 2에 열거된 항체 이외의 항-MDR1 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하고, 선택적으로 상기 경쇄는 표 2에 열거된 항체 이외의 항체의 VL쇄의 아미노산 서열을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 항-MDR1 항체는,

아미노산 서열:

DVLMQTQPVSLSVSLGDQASISCRSSQSIHVSTGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKISNRFSGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQASHFPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 283)를 포함하는 MRK16 항체의 가변 경쇄;

아미노산 서열:

DVLMQTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIHVSTGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPRFSGSGSGTDFTLKISRLEAEDLGVYYCFQGSHPRT
FGGGTRLEIK(서열번호 284)를 포함하는 15D3 항체의 가변 경쇄; 또는

아미노산 서열:

DVVMQTQTPRSLPVSLGDQASISCRSSQSLHNSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHIPPW
TFGGGTKLDIK(서열번호 285)를 포함하는 UIC2 항체의 가변 경쇄

의 LCDR1 내지 3을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는, MDR1을 발현하는 세포에 결합된 경우, 상기 MDR1에 의한 유출을 저해하는, 항체 또는 이중특이적 항체 분자.

청구항 32

제22항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 화학요법제에 의한 치료에 대한 암세포의 감수성을 증가시킬 수 있되, 상기 항체와 투여된 경우의 상기 화학요법제의 절반 최대 저해 농도(IC50)는 하기 서열을 갖는 VH쇄:

EVKVVESGGVLVRPGSLKLSCAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDALYYCARYGAG
DAWFAYWGQGLTVTVSA(서열번호 293); 및

하기 서열을 갖는 VL쇄:

DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIHSTGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPRFSGSGSGTDFTLKISRLEAEDLGVIYFCQGSHFPRT
FGGGTRLEIK(서열번호 284)

를 포함하는 항-MDR1 항체와 공투여되는 경우의 상기 화학요법제의 IC50보다 적어도 5배 낮은, 이중특이적 항체 분자.

청구항 33

제22항 내지 32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TAA는 CD47인, 이중특이적 항체 분자.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 항-CD47 항체인 5F9의 VH 영역의 HCDR1 내지 3을 포함되되, 상기 VH 영역은 하기 아미노산 서열:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNINMHWRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYR
AMDYWGQGLTVTVSS(서열번호 294)을 포함하거나; 또는

상기 이중특이적 항체는 항-CD47 항체인 B6H12의 VH 영역의 HCDR1 내지 3을 포함하되, 상기 VH 영역은 하기 아미노산 서열:

EVQLVESGGDLVKPGSLKLSCAASGFTFSGYGMSWVRQTPDKRLEWVATITSGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQIDSLKSEDTAIYFCARSLAG
NAMDYWGQGSVTVSS(서열번호 295)을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 35

제34항에 있어서,

상기 제1 VH쇄는 다음 HCDR 서열: HCDR1: RYTMS(서열번호 301), HCDR2: TISSGGGNTYYPDSVKG(서열번호 302), TISSGGGQTYYPDSVKG(서열번호 303), 또는 TISSGGGSTYYPDSVKG(서열번호 304) 및 HCDR3: ARYGAGDAWFAY(서열번호 349)을 갖는 항-MDR1 항체로부의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하고; 그리고

상기 VL쇄는 각각 표 2에 열거된 B1-28 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하되, 상기 LCDR 서열은 LCDR1: RSSQNIVHSTGNTYLD(서열번호 11), LCDR2: KVSNRFS(서열번호 12) 및 LCDR3: FQGSHIPRT(서열번호 13)인, 이중특이적 항체 분자.

청구항 36

제35항에 있어서,

상기 제1 VH쇄는

EVKVVESGGVLVRPGSLKLSCAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGX2TYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDALYYCARYGA
GDAWFAYWGQGLTVTVSS(서열번호 291)를 포함하는 아미노산 서열을 포함하되, X2는 N, Q 또는 S이고;

상기 제2 VH쇄는

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNINMHWRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYR
AMDYWGQGLTVTVSS(서열번호 294)를 포함하는 아미노산 서열을 포함하고;

그리고

상기 두 VL쇄는 표 2에 열거된 B1-28 항체의 VL 영역 쇄를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 37

제22항에 있어서,

상기 제1 VH쇄는 표 2에 제시된 (i) B1.28 항체; (ii) B1.30 항체; (iii) B1.89 항체; (iv) B1.129 항체; (v) B1.225; (vi) B1.261 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3; 또는 15D3 또는 MRK16 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3을 포함하고;

동일한 VL쇄는 각각 (i) MRK16 항체의 VL쇄의 LCDR1 내지 3 또는 (ii) V6 항체의 VL쇄의 LCDR1 내지 3을 포함하고; 그리고

상기 제2 VH쇄는 5F9 항체 또는 B6H12 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 38

제22항에 있어서, 상기 제1 VH쇄는 표 2에 제시된 (i) B1.188 항체; (ii) B1.28 항체; (iii) B1.261 항체; (iv) B1.129 항체; 또는 (v) B1.223 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3을 포함하고; 동일한 VL쇄는 각각 MRK16 항체의 VL쇄의 LCDR1 내지 3을 포함하고; 그리고 상기 제2 VH쇄는 5F9 항체 또는 B6H12 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 제1 VH쇄는 표 2에 제시된 (i) B1.188 항체; (ii) B1.28 항체; (iii) B1.261 항체; (iv) B1.129 항체; 또는 (v) B1.223 항체의 VH쇄를 포함하고; 동일한 VL쇄는 각각 MRK16 항체의 VL쇄를 포함하고; 그리고 상기 제2 VH쇄는 5F9 항체 또는 B6H12 항체의 VH쇄를 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 40

제27항에 있어서, 상기 제1 VH쇄는 표 2에 제시된 B1.225 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3을 포함하고; 동일한 VL쇄는 각각 MRK16 항체의 VL쇄의 LCDR1 내지 3을 포함하고; 그리고 상기 제2 VH쇄는 5F9 항체 또는 B6H12 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 제1 VH쇄는 표 2에 제시된 B1.225 항체의 VH쇄를 포함하고; 상기 동일한 VL쇄는 각각 MRK16 항체의 VL쇄를 포함하고; 그리고 상기 제2 VH쇄는 5F9 항체의 VH쇄를 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간화 경쇄를 포함하는, 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간화 중쇄를 포함하는, 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자.

청구항 44

대상체의 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자로서, 상기 방법은 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 방법은 상기 항체를 적어도 1종의 추가의 활성제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하되, 상기 적어도 1종의 추가의 활성제는 화학요법제, 다제내성 수송체의 저해제, 면역요법제, 또는 이들의 조합을 포함하는, 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 적어도 1종의 추가의 활성제는 화학요법제이되, 선택적으로 상기 화학요법제는 탁솔, 빈카 알칼로이드 또는 안트라사이클린인, 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자.

청구항 47

제46항에 있어서, 치료 중인 상기 대상체는 상기 화학요법제에 의한 치료에 대해 내성이 있는 것으로 결정된 암을 지닌, 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자.

청구항 48

암에 대해서 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 항체 분자 또는 제22항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 이중특이적 항체 분자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 방법은 상기 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자를 적어도 1종의 추가의 활성제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하되, 상기 적어도 1종의 추가의 활성제는 화학요법제, 다제내성 수송체의 저해제, 면역요법제, 또는 이들의 조합물을 포함하는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 적어도 1종의 추가의 활성제는 화학요법제이되, 선택적으로 상기 화학요법제는 탁솔, 빈카 알칼로이드 또는 안트라사이클린인, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 치료 중인 대상체는 상기 화학요법제에 대해 내성이 있는 것으로 분류된 암을 갖는, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 항체 분자 또는 제22항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 이중특이적 항체 분자를 암호화하는 하나 이상의 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산.

청구항 53

제52항에 따른 하나 이상의 핵산을 포함하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터.

청구항 54

제53항에 따른 하나 이상의 재조합 발현 벡터로 유전자 변형된 숙주 세포.

청구항 55

면역 효과기 세포로서, MDR1 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하되, 상기 MDR1 결합 도메인은 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및/또는 경쇄 CDR(LCDR)을 포함하는, 면역 효과기 세포.

청구항 56

살아있는 세포에 의해 발현된 MDR1의 유출 활성을 저해하는 방법으로서, 상기 세포를 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항체 분자, 또는 제22항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 이중특이적 항체 분자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 세포를 MDR1 매개 유출 저해제와 접촉시키는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 상기 세포를 화학요법제와 접촉시키는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포는 암 세포인, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 암 세포는 다제내성 암세포인, 방법.

청구항 61

세포의 세포 표면 상의 MDR1의 발현을 검정하는 방법으로서, 상기 세포를 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 따른 항체 분자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 항체는 검출 가능하게 표지된, 방법.

청구항 63

대상체에서 MDR1 발현과 연관된 질환 또는 병태를 진단하기 위한 방법으로서, 상기 대상체로부터의 조직 샘플 또는 세포 샘플을 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 제시된 바와 같은 항체 분자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 항체 분자는 도 19에서의 항체 분자에 도시된 바와 같은 상기 VH 및 VL쇄의 배열을 포함하는, 방법.

청구항 65

의약으로서 사용하기 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체로서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3)을 포함하는 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁하는, 항체.

청구항 66

암 치료용 의약의 제조를 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체의 용도로서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3)을 포함하는 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁하는, 용도.

청구항 67

대상체에서 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3)을 포함하는 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁하고, 상기 방법은 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 68

의약으로서 사용하기 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체 분자로서, 상기 항체 분자의 항원-결합 부위는,

표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3);

표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3; 또는 표 2에 열거된 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 분자.

청구항 69

암 치료용 의약의 제조를 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체 분자의 용도로서, 상기 항체 분자의 항원-결합 부위는,

표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3); 표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3; 또는 표 2에 열거된 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 용도.

청구항 70

대상체에서 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 항체 분자의 항원-결합 부위는,

표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3); 표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3; 또는 표 2에 열거된 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하되, 상기 방법은 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 71

의약으로서 사용하기 위한, 제1항, 제7항 및 제21항 중 어느 한 항에 따른 항체 분자.

청구항 72

암 치료용 의약의 제조를 위한, 제1항, 제7항 및 제21항 중 어느 한 항에 따른 항체 분자의 용도.

청구항 73

대상체에서 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 제1항, 제7항 및 제21항 중 어느 한 항의 항체 분자를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 방법은 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 74

의약으로서 사용하기 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1) 및 종양 연관 항원(TAA)에 결합하는 이중특이적 항체 분자로서, 상기 항체 분자는 2개의 동일한 가변 경(VL)쇄, 제1 가변 중(VH)쇄 및 제2 VH쇄를 포함하고, 상기 VL쇄는 각각 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제1 VH쇄는 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 TAA에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 제2 VH쇄는 상기 경쇄 중 하나와 쌍을 이룰 때 상기 TAA와 결합하는, 이중특이적 항체 분자.

청구항 75

암 치료용 의약의 제조를 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1) 및 종양 연관 항원(TAA)에 결합하는 이중특이적 항체 분자의 용도로서, 상기 항체 분자는 2개의 동일한 가변 경(VL)쇄, 제1 가변 중(VH)쇄 및 제2 VH쇄를 포함하되, 상기 VL쇄는 각각 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제1 VH쇄는 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 TAA에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 경쇄 중 하나와 쌍을 이룰 때 상기 TAA에 결합하는, 용도.

청구항 76

암 치료용 의약의 제조를 위한, 대상체에서 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1) 및 종양 연관 항원(TAA)에 결합하는 이중특이적 항체 분자를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 항체 분자는 2개의 동일한 가변 경(VL)쇄, 제1 가변 중(VH)쇄 및 제2 VH쇄를 포함하되, 상기 VL쇄는 각각 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제1 VH쇄는 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 TAA에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 경쇄 중 하나와 쌍을 이룰 때 상기 TAA에 결합하고, 상기 방법은 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 77

이중특이적 분자가 표 2에 열거된 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 의약으로서 사용하기 위한 제74

항의 이중특이적 분자, 제75항의 용도 또는 제76항의 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2020년 1월 29일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/967,470호 및 2020년 9월 30일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/085,818호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이들 출원은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.
- [0003] 텍스트 파일로서 제공된 서열 목록의 참조에 의한 인용
- [0004] 서열 목록은, 2021년 1월 28일자로 생성되고 291KB 크기를 갖는, 텍스트 파일 "KNJY-003WO SEQ LIST_ST25.txt"로 제공된다. 텍스트 파일의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

배경 기술

- [0005] 질환이 약제학적 치료에 대한 내성이 생길 때 일어나는 널리 공지된 현상인 약물 내성, 즉, 내성은 종양학을 비롯한 다양한 의학 분야에서 주요하고 점점 증가하는 도전 과제이다. 많은 유형의 암이 처음에는 화학요법에 민감하지만, 시간이 흐름에 따라 이들은 약물 저해, 분해 및 유출 향상을 촉진하는 대사 변화 및 DNA 돌연변이를 비롯한, 이들 및 기타 기전을 통해서 내성을 발달시킬 수 있다.
- [0006] 유출 펌프(efflux pump: EP)는 살아있는 세포에 의해 발현되는 단백질이고 세포로부터 다양한 화합물을 자연적으로 배출하도록 진화되었다. ATP-결합 카세트(ABC) 수송체 패밀리의 구성원이 약물 유출을 가능하게 하는 EP의 예이다. 수송체의 구조가 단백질마다 다르긴 하지만(예컨대, 인간에 49개의 공지된 ABC 패밀리의 구성원이 존재하지만), 이들은 모두 2개의 별개의 도메인, 즉, 고도로 보존된 뉴클레오타이드 결합 도메인과 더 가변적인 막관통 도메인의 존재에 의해 분류된다. ATP 결합 카세트 서브패밀리 B 구성원 1(ABCB1) 유전자에 의해 암호화된 다제내성 단백질 1(multidrug resistance protein 1: MDR1)은 이들 중 처음으로 확인되었고 광범위하게 연구되었다. MDR1 발현은 소정의 화학요법제에 의한 치료에 반응하여 증가된다.
- [0007] EP는 종양이 화학요법제에 대한 내성을 발달시킬 수 있게 한다. 이러한 내성은 다제내성 세포로부터 화학요법제의 향상된 유출과 빈번하게 연관된다. 이 화학요법 내성은 하나 초과된 화학요법제에 적용되는 경우 다제 내성(MDR)이라 불린다.
- [0008] 그와 같이 EP의 발현을 검정하고/하거나 EP를 저해하는데 사용될 수 있는 시약을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

- [0009] 세포 유출 펌프 MDR1을 표적으로 하는 항체가 제공된다. 또한 이러한 항체를 포함하거나 암호화하는 약제학적 조성물, 핵산, 재조합 발현 벡터, 세포 및 키트가 제공된다. 세포, 예컨대, 종양 세포에서 MDR1 발현의 존재 유무, MDR1 발현 수준, 및/또는 MDR1 기능 저해를 검출하기 위한 항체를 사용하는 방법이 또한 개시되어 있다. 또한, 종양 연관 항원(TAA) 및 MDR1에 결합하는 다중특이적 항체가 제공된다. 또한 본 명세서에 개시된 바와 같은 항-MDR1 항체 또는 MDR1 및 TAA를 둘 다 표적으로 하는 다중-특이적 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암에 대해 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0010] 도 1은 본 개시내용의 정제된 항-MDR1 항체에 대한 크로마토그램을 나타낸다. 92.08% 순도의 IgG 항체(MW 171.74 kDa)를 얻었다. 중/경 이량체 "HL"(MW 94.88 kDa) 및 중/경 "HH"(MW 126.85 kDa)가 또한 미미한 양으로 존재하였다.
- 도 2a 내지 도 2b는 MDR1을 발현하는 293T 세포에 대한 항-MDR1 항체 단일점 결합을 도시한다.
- 도 3a 내지 도 3d는 MDR1에 결합하는 항-MDR1 단일클론 항체 적정을 도시한다.
- 도 4a 내지 도 4d는 빈크리스틴 세포독성에 대한 열거된 항-MDR1 항체의 효과를 예시한다.
- 도 5a 내지 도 5c는 누드 마우스에서 약물-내성 난소 암종(A2780 ADR) 모델에 대한 열거된 항-MDR1 항체의 효능

을 나타낸다.

도 6은 누드 마우스에서 약물-내성 MES-SA-DX5 자궁 육종 모델에 대한 항-MDR1 항체의 효능을 나타낸다.

도 7은 NSG 마우스에서 약물-내성 MES-SA-DX5 자궁 육종 모델에 대한 항-MDR1 항체 B1.223의 효능을 나타낸다.

도 8은 약물 내성 종양에서의 ABCB1 녹아웃이 파클리탁셀에 대한 화학감수성을 유도하는 것을 입증한다.

도 9는 인간 MDR1의 다양한 영역에 대한 열거된 항체의 결합을 요약한다.

도 10a 내지 도 10c는 인간 및 시노몰구스(cynomolgus) MDR1에 대한 B1.129 항체 및 이의 인간화 버전의 결합을 나타낸다.

도 11은 인간 및 시노몰구스 MDR1의 B1.28 항체 및 이의 인간화 버전의 결합을 나타낸다.

도 12는 인간 및 시노몰구스 MDR1에 대한 B1.261 항체 및 이의 인간화 버전의 결합을 나타낸다.

도 13은 MDR1 기질의 유출에 대한 열거된 항체의 효과를 요약한다.

도 14는 C6 세포의 표면 상에 발현된 인간 MDR1에 대한 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체의 결합을 나타낸다.

도 15는 C6 세포의 표면 상에 발현된 시노몰구스 및 인간 CD47에 대한 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체의 결합에 대한 데이터를 나타낸다.

도 16은 DX5 WT, DX5 B1 KO, DX5 CD47 KO 세포주에 대한 열거된 이중특이적 항체의 결합 선택성 적정을 나타낸다.

도 17a는 인간 ABCB1(hB1) 또는 인간 CD47(hKT14) 또는 시노몰구스 CD47(cKT14)를 과발현하는 C6 세포에 대한 인간화 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체의 결합을 나타낸다.

도 17b는 인간 ABCB1(hB1) 또는 인간 CD47(hKT14) 또는 시노몰구스 CD47(cKT14)을 과발현하는 C6 세포에 대한 인간화 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체의 결합을 나타낸다.

도 18a 내지 도 18b는 ELISA 또는 CD47을 발현하는 세포를 사용하여 그리고 ABCB1를 발현하는 세포를 사용하여 CD47에 대한 다양한 이중특이적 항체의 결합에 대한 검정으로부터의 결과를 요약한다. N.D. = 결정되지 않음.

도 19는 본 개시내용의 소정의 실시형태에 따른 다양한 이중특이적 항체 형식(antibody format)을 예시한다.

도 20은 scFv-Fab-Fc 형식을 갖는 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체를 예시한다.

도 21은 KT14.5F9hu scFv-B1.28.hu13 및 KT14.B6H12hu scFv-B1.28.hu13 항체가 C6 세포의 표면 상에 발현된 인간 MDR1 및 인간 CD47 둘 다에 결합하는 것을 나타낸다.

도 22는 KT14.5F9hu scFv-B1.261.hu1 및 KT14.B6H12hu scFv-B1.261.hu1 항체가 C6 세포의 표면 상에 발현된 인간 MDR1 및 인간 CD47 둘 다에 결합하는 것을 나타낸다.

도 23a 내지 도 23c는 단독으로 또는 파클리탁셀과 조합하여 투여된 경우 MES-SA-DX5 이중이식 모델에서의 종양 용적에 대한 본 개시내용의 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체의 효과를 나타낸다.

도 24는 두 항원에 결합하는 조합을 식별하기 위하여 이중특이적 항체 형식에서 시험된 항-MDR1 중쇄, 항-HER2 중쇄 및 항-MDR1 공통 경쇄(common light chain)의 다양한 조합을 열거한다.

도 25는 두 항원에 결합하는 조합을 식별하기 위하여 이중특이적 항체 형식에서 시험된 항-MDR1 중쇄, 항-PDL1 중쇄 및 항-MDR1 공통 경쇄의 다양한 조합을 열거한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 정의

용어 "항체" 및 "면역글로불린"은, 임의의 아이소형의 항체 또는 면역글로불린, 항원에 대한 특이적 결합을 유지하는 항체의 단편, 제한되는 것은 아니지만, Fab, Fv, scFv, Fd, Fab', Fv, F(ab')₂, 키메라 항체, 인간화 항체, 단일클론 항체, 단쇄(single-chain) 항체, 예컨대, 중쇄만을 포함하는 항체(예를 들어, VHH 카멜리드(camelid) 항체), 이중특이적 항체, 및 항체의 항원-결합 부분 및 비-항체 단백질을 포함하는 융합 단백질을 포

함한다. 면역글로불린은, 이의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 상이한 클래스로 할당될 수 있다. 면역글로불린의 5개의 주요 클래스, 즉, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하고, 이들 중 몇몇은 하위 클래스(아이소형), 예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA 및 IgA2로 더 세분화될 수 있다. 용어 "항체" 및 "면역글로불린"은, 제한 없이, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 항체를 구체적으로 포함한다. 항체는, 예컨대, 방사성 동위원소, 검출 가능한 산물을 생성하는 효소, 형광 단백질 등으로 검출 가능하게 표지화될 수 있다. 항체는 다른 모이어티, 예컨대, 특이적 결합 쌍의 구성원, 예컨대, 바이오틴(바이오틴-아비딘 특이적 결합 쌍의 구성원) 등에 더 접합될 수 있다. 항체는 또한 폴리스타이렌 플레이트 또는 비드 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 고체 지지체에 결합될 수 있다. 항체는 1가 또는 2가일 수 있다. 항체는 독성 모이어티, 예컨대, 화학요법에 접합될 수 있다.

[0013] "항체 단편"은 온전한 항체의 일부, 예를 들어, 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 다이아바디(diabody); 선형 항체(Zapata et al., Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995)); 단쇄 항체 분자, 예컨대, 중쇄만을 포함하는 항체(예를 들어, VHH 카멜리드 항체); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다. 항체의 파파인 분해는 "Fab" 단편이라고 불리는 2개의 동일한 항원-결합 단편을 생산하며, 각각 단일 항원-결합 부위, 및 용이하게 결정체화될 수 있는 능력을 반영하는 명칭인 잔류 "Fc" 단편을 갖는다. 펩신 처리는 2개의 항원 조합 부위를 갖고 여전히 항원을 가교-결합할 수 있는 F(ab')₂ 단편을 수득한다.

[0014] "Fv"는 완전한 항원-인식 및 -결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 영역은 단단하게 비-공유 회합된 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다. 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR이 상호작용하여 VH-VL 이량체의 표면 상에서 항원-결합 부위를 한정하는 것은 이 구성형태에서 이루어진다. 일반적으로, 6개의 CDR은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 하지만, 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR을 포함하는 전체 결합 부위보다 더 낮은 친화도에서도 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)은 항원을 인식하고 이에 결합하는 능력을 갖는다.

[0015] "Fab" 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(CH₁)을 함유한다. Fab 단편은 항체 힌지(hinge) 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CH₁ 도메인의 카복실 말단에서의 몇몇 잔기의 추가에 의해 Fab' 단편과는 상이하다. Fab'-SH는 본 명세서에서 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올기를 보유하는 Fab'에 대한 명칭이다. F(ab')₂ 항체 단편은 원래 힌지 시스테인을 사이에 갖는 Fab' 단편의 쌍으로서 생산되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링이 또한 공지되어 있다.

[0016] 임의의 척추동물 종의 항체(면역글로불린)의 "경쇄"는, 불변 도메인의 아미노산 서열을 기반으로 하는, 카파 및 람다라고 불리는 2개의 분명한 별개의 유형 중 하나에 할당될 수 있다.

[0017] "단쇄 Fv", "sFv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 V_H 및 V_L 도메인을 포함하며, 이들 도메인은 단일 폴리펩타이드쇄에 존재한다. 몇몇 실시형태에서, Fv 폴리펩타이드는 V_H 도메인과 V_L 도메인 사이에 폴리펩타이드 링커를 더 포함하여, sFv가 항원 결합에 바람직한 구조를 형성할 수 있게 한다. sFv의 검토를 위해, 문헌[Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)]을 참조한다.

[0018] 용어 "다이아바디"는 2개의 항원-결합 부위를 가진 작은 항체 단편을 지칭하며, 이 단편은 동일한 폴리펩타이드쇄(VH-VL) 내의 경쇄 가변 도메인(VL)에 연결된 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함한다. 동일한 사슬 상의 2개의 도메인 사이에서 쌍 형성을 허용하기에는 너무 짧은 링커를 사용함으로써, 도메인은 또 다른 사슬의 상보적 도메인과 쌍을 형성하여 2개의 항원-결합 부위를 생성하도록 강요된다. 다이아바디는, 예를 들어, EP 404,097; WO 93/11161; 및 문헌[Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)]에서 더 충분히 기재되어 있다.

[0019] 다양한 비-전통적인 항체 형태가 도 19에 도시되어 있다.

[0020] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "친화도"는 2개의 제제의 가역적 결합에 대한 평형 상수를 지칭하고 해리 상수(K_d)로 표현된다. 친화도는 무관한 아미노산 서열에 대한 항체의 친화도보다 적어도 1배, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 또는 적어도 1000배, 또는 그 이상 더 클 수 있다. 표적 단백질에 대한 항체의 친화도는, 예를 들어, 약

100 나노몰(nM) 내지 약 0.1nM, 약 100nM 내지 약 1 피코몰(pM), 또는 약 100nM 내지 약 1 펨토몰(fM) 또는 그 이상일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "결합력"(avidity)은 희석 후 해리에 대한 2개 이상의 제제의 복합체의 저항성을 나타낸다. 용어 "면역반응성" 및 "우선적으로 결합한다"는 항체 및/또는 항원-결합 단편에 관하여 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다.

[0021] 용어 "결합"은, 예를 들어, 염 다리(salt bridge) 및 물 다리(water bridge)와 같은 상호작용을 포함하는, 공유 결합, 정전 결합, 소수 결합, 및 이온 결합 및/또는 수소 결합 상호작용으로 인한 2개의 분자 사이의 직접적인 회합을 지칭한다. MDR1-특이적 항체는 MDR1 폴리펩타이드 내의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 소정의 실시형태에서, 항-MDR1 항체는 MDR1을 발현하지 않는 세포에 결합하지 않거나, 이에 상당히 더 적은 친화도로 결합한다. 에피토프는 아미노산의 연속 스트레치에 의해 형성된 선형 에피토프 또는 아미노산의 비연속 스트레치에 의해 형성된 비선형 또는 입체구조 에피토프일 수 있다. 비-특이적 결합은 약 10^{-7} M 미만의 친화도, 예를 들어, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M 등의 친화도로의 결합을 지칭할 것이다.

[0022] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CDR" 또는 "상보성 결정 영역"은 경쇄 폴리펩타이드 및 경쇄 폴리펩타이드 둘 다의 가변 영역 내에서 발견되는 비-인접 항원 조합 부위를 의미하도록 의도된다. CDR은 초가변 영역이며 "프레임워크 영역(FR)"이라 불리는 더욱 보존된 영역이 산재되어 있다. CDR은 문헌[Kabat et al., J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977); Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of proteins of immunological interest" (1991); Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987); 및 MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)]에 의해 기재되어 있고, 그 정의는 서로 비교할 때 아미노산 잔기의 중첩 또는 부분집합을 포함한다. 그럼에도 불구하고, 항체 또는 이식된 항체 또는 이들의 변이체의 CDR을 지칭하는 정의의 적용은 본 명세서에서 정의되고 사용되는 바와 같이 용어의 범위 내에 있도록 의도된다. 상기 인용된 참고문헌 각각에 의해 정의된 바와 같은 CDR을 포함하는 아미노산 잔기는 비교로서 하기 표 1에 제시된다.

표 1

CDR 정의

	Kabat ¹	Chothia ²	MacCallum ³
V _H CDR1	31-35	26-32	30-35
V _H CDR2	50-65	53-55	47-58
V _H CDR3	95-102	96-101	93-101
V _L CDR1	24-34	26-32	30-36
V _L CDR2	50-56	50-52	46-55
V _L CDR3	89-97	91-96	89-96

¹ 잔기 넘버링은 Kabat 등(상기 참조)의 명명법을 따른다

² 잔기 넘버링은 Chothia 등(상기 참조)의 명명법을 따른다

³ 잔기 넘버링은 MacCallum 등(상기 참조)의 명명법을 따른다

[0023]

[0024] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "프레임워크"는, 항체 가변 영역에 관하여 사용될 때, 항체의 가변 영역 내의 CDR 영역 외부의 모든 아미노산 잔기를 의미하도록 의도된다. 가변 영역 프레임워크는 일반적으로 길이가 약 100 내지 120개의 아미노산의 불연속적인 아미노산 서열이지만 CDR 외부의 이들 아미노산만을 언급하도록 의도된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "프레임워크 영역"은 CDR에 의해 분리되는 프레임워크의 각각의 도메인을 의미하도록 의도된다. V_H쇄는 N-말단에서 C-말단 방향으로 다음 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함할 수 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 유사하게, V_L쇄는 N-말단에서 C-말단 방향으로 다음 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함할 수 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[0025] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 항체는 2개의 중쇄와 2개의 경쇄의 사량체를 포함하며, 여기서 중쇄와 경쇄는, 예를 들어, 이황화 결합에 의해 상호 연결된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인인 CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인인 CL로 구성된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 영역을 포함한다. 항체의 불변 영역은 전형적으로 면역계의 다양한 세포 및 보체계의 제1 구성요소를 비롯한, 숙주 조직 또는 인자에 대한 항체의 결합을 매개한다. 용어 "항체"는 유형 IgA, IgG, IgE, IgD, IgM 및 이들의 하위유형의 면역글로불린을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 대상 항체는 IgG 아이소형, 예컨대, IgG1이다.

[0026] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "면역글로불린"은 면역글로불린 유전자에 의해 실질적으로 암호화되는

하나 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 지칭한다. 인식되는 인간 면역글로불린 유전자는 카파, 람다, 알파(IgA1 및 IgA2), 감마(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), 델타, 엡실론 및 뮤(mu) 불변 영역 유전자; 및 많은 면역글로불린 가변 영역 유전자를 포함한다. 전장 면역글로불린 경쇄(약 25 kD 또는 214개의 아미노산)는 N-말단(약 110개의 아미노산)에서 가변 영역 유전자 및 C-말단에서 카파 또는 람다 불변 영역에 의해 암호화된다. 전장 면역글로불린 중쇄(약 50 kD 또는 446개의 아미노산)는 N-말단(약 116개의 아미노산)에서 가변 영역 유전자 및 C-말단에서 다른 상기 언급된 불변 영역 유전자 중 하나, 예컨대, 감마(약 330개의 아미노산을 암호화함)에 의해 암호화된다. 몇몇 실시형태에서, 대상 항체는 전장 면역글로불린 중쇄 및 전장 면역글로불린 경쇄를 포함한다.

[0027] 용어 "항원-결합 단편"은 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 전장 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 결합 단편의 예는 (i) Fab 단편(VL, VH, CL 및 CH1 도메인을 포함하는, 예컨대, 이들로 이루어진 1가 단편); (ii) F(ab')₂ 단편(한지 영역에서 이황화 다리에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편); (iii) Fd 단편(VH 및 CH1 도메인을 포함함, 예컨대, 이들로 이루어짐); (iv) Fv 단편(항체의 단일 아암(arm)의 VH 및 VL 도메인을 포함함, 예컨대, 이들로 이루어짐); (v) dAb 단편(VH 도메인을 포함함, 예컨대, 이것으로 이루어짐); (vi) 단리된 CDR; (vii) 단쇄 Fv(scFv)(VH 및 VL 도메인이 쌍을 형성하여 1가 분자를 형성하도록 재조합 수단을 사용하여 합성 링커에 의해 결합된 항체의 단일 아암의 VH 및 VL 도메인을 포함함, 예컨대, 이들로 이루어짐); (viii) 다이아바디(VH 및 VL 도메인이 쌍을 형성하여 1가 분자를 형성하지 않도록 이들이 결합되는 2개의 scFv를 포함함, 예컨대, 이들로 이루어짐; scFv 중 각각의 하나의 VH는 다른 scFv의 VL 도메인과 쌍을 형성하여 2가 분자를 형성함)를 포함한다.

[0028] 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 공급원 또는 종으로부터 유래되는 한편, 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지가 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래되는 항체를 지칭한다.

[0029] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되거나 인간 항체 레퍼토리(repertoire) 또는 다른 인간 항체-암호화 서열을 이용하는 비-인간 공급원으로부터 유래된 항체와 상응하는 아미노산 서열을 가지고 있는 것이다. 인간 항체의 이 정의는 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 특이적으로 배제한다.

[0030] "인간 공통 프레임워크"는 인간 면역글로불린 가변 경쇄(VL) 또는 가변 중쇄(VH) 프레임워크 서열의 선택 시 가장 일반적으로 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크(FR)이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위군으로부터 유래된다. 일반적으로, 서열의 하위군은 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda Md. (1991), vols. 1-3]에서와 같은 하위군이다. 일 실시형태에서, VL의 경우, 하위군은 Kabat 등(상기 참조)에서와 같은 하위군 카파 I이다. 일 실시형태에서, VH의 경우, 하위군은 Kabat 등(상기 참조)에서와 같은 하위군 III이다.

[0031] "인간화된" 항체는 비-인간 CDR의 아미노산 잔기 및 인간 프레임워크(FR)의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 지칭한다. 인간화 항체 불변 영역의 적어도 일부는 인간 항체, 예컨대, 인간 IgG1 항체로부터 유래된다. 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 항체 분자는 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 가변 중쇄 영역 및 UniProt: P01857-1, 버전 1에 제시된 아미노산 서열을 가진 인간 IgG1 불변 영역을 포함하는 중쇄를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 항체 분자는 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 가변 경쇄 영역 및 인간 경쇄 불변 영역을 포함하는 경쇄를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 인간 경쇄 불변 영역은 UniProtKB/Swiss-Prot: P01834.2에 제시된 아미노산을 갖는 인간 카파 경쇄 불변 영역이다. 소정의 양상에서, 대상 항체에 존재하는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역은 Fc 기능을 조절하기 위한 돌연변이, 예컨대, 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, LALAPG 효과기 기능 돌연변이(L234A, L235A 및 P329G) 또는 N297A 돌연변이가 항체 의존적 세포독성(ADCC)을 감소시키기 위해 도입될 수 있다. 치환의 넘버링은 EU 넘버링 체계를 기반으로 한다. "EU 넘버링 체계" 또는 "EU 지수"(예컨대, 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)]에서 보고된 EU 지수)는 일반적으로 면역글로불린 중쇄 불변 영역에서 잔기를 지칭할 때 사용된다. "Kabat에서와 같은 EU 지수"는 인간 IgG 1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다.

[0032] 항체, 예컨대, 비-인간 항체의 "인간화 형태"는 인간화를 거친 항체를 지칭한다.

[0033] 용어 "에피토프"는 면역계, 예를 들어, 항체, B 세포 또는 T 세포에 의해 인식되는 항원의 영역을 나타낸다. 예를 들어, 에피토프는 항체가 결합하는 항원의 특이적 영역이다. 이 용어는 구체적으로 선형(연속) 에피토프 및 비선형(입체구조 또는 불연속) 에피토프를 포함한다.

- [0034] "단리된" 항체는 자연 환경의 성분으로부터 식별되고 분리되고 그리고/또는 회수된 것이다. 자연 환경의 오염 성분은 항체에 대한 진단적 또는 치료적 사용을 방해하는 물질이고, 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 (1) 로우리(Lowry) 방법에 의해 결정된 바와 같이 항체 중량 기준으로 90% 초과, 95% 초과 또는 98% 초과, 예를 들어, 중량 기준으로 99% 초과로, (2) 회전식 컵 서열 결정장치의 사용에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개의 잔기를 얻기에 충분한 정도로, 또는 (3) 환원 또는 비환원 조건 하에서 쿠마시 블루(Coomassie blue) 또는 은 염색을 사용하는 나트륨 도데실 설페이트-폴리아크릴아마이드 겔 전기영동(SDS-PAGE)에 의해 균질성으로 정제될 것이다. 단리된 항체는 항체의 자연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문에 재조합 세포 내 동소(in situ)의 항체를 포함한다. 몇몇 경우에, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.
- [0035] 용어 "MDR1" 및 "ABC1"은 본 명세서에서 호환 가능하게 사용되며, 인간 MDR1 및 이의 자연 발생 변이체, 예를 들어, 대립유전자 변이체를 포함하는 천연 서열 다제 내성 세포 유출 펌프 단백질을 지칭한다.
- [0036] 용어 "세포독성제"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 세포 기능을 저해하거나 방지하고 그리고/또는 세포 사멸 또는 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. "항신생물제"라고도 불리는 "화학요법제"는 암 또는 다른 질환 또는 장애를 치료하는데 사용되는 세포독성제일 수 있다.
- [0037] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료", "치료하는 것" 등은 원하는 약리학적 및/또는 생리학적인 효과를 얻는 것을 지칭한다. 효과는 질환 또는 그 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지하는 것에 관하여 예방적일 수도 있고 그리고/또는 질환 및/또는 질환에 기인하는 부작용에 대한 부분적인 또는 완전한 치유에 관하여 치료적일 수도 있다. "치료"는, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 인간을 포함하는 포유동물에서 질환의 임의의 치료를 포함하고, (a) 질환에 취약할 수 있지만 아직 질환에 걸린 것으로 진단되지 않은 대상체에서 질환 발생의 방지; (b) 질환의 저해, 즉, 그 발달의 정지; 및 (c) 질환의 완화, 즉, 질환의 퇴행 유발을 포함한다.
- [0038] 본 명세서에서 호환 가능하게 사용되는 용어 "개체", "대상체", "숙주" 및 "환자"는, 쥐과(랫트, 마우스), 비-인간 영장류, 인간, 개, 고양이, 유제류(예컨대, 말, 소, 양, 돼지, 염소) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 포유동물을 지칭한다.
- [0039] "치료적 유효량" 또는 "유효량"은, 질환을 치료하기 위해 포유동물 및 다른 대상체에게 투여될 때, 질환에 대해 이러한 치료가 영향을 미치기에 충분한 양을 나타낸다. "치료적 유효량"은 항체, 질환 및 그 심각도 및 치료될 대상체의 나이, 체중 등에 따라 달라질 것이다.
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 용어 "난치성"은 치료에 반응하지 않는 질환 또는 병태를 나타낸다. 암에 관하여, "난치성 암"은, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 치료에 반응하지 않는 암을 지칭한다. 난치성 암은 치료 시작 시 저항성일 수 있거나 치료 동안에 저항성이 될 수도 있다. 난치성 암은 또한 저항성 암이라고도 불릴 수 있다.
- [0041] "생물학적 샘플"은 개체로부터 얻어진 다양한 샘플 유형을 포함하고 진단 또는 모니터링 검정에서 사용될 수 있다. 이 정의는 혈액 및 생물학적 기원의 다른 액체 샘플, 고체 조직 샘플, 예컨대 생검 표본 또는 조직 배양물 또는 이들로부터 유래된 세포 및 그 자손을 포함한다. 정의는 또한 이들의 조달 이후 임의의 방법으로, 예컨대, 시약의 처리, 가용화, 또는 특정 성분, 예컨대, 폴리뉴클레오타이드에 대한 풍부화에 의해 조작된 샘플을 포함한다. 용어 "생물학적 샘플"은 임상 샘플을 포함하고, 또한 배양 중인 세포, 세포 상청액, 세포 용해물, 혈청, 혈장, 생물학적 유체, 및 조직 샘플을 포함한다.
- [0042] 서열 쌍 사이의 퍼센트 동일성은 쌍에서 일치하는 수에 100을 곱하고 갭(gap)을 비롯한 정렬된 영역의 길이로 나눴으로써 계산될 수 있다. 동일성 점수는 완벽한 일치만을 계수하고 아미노산의 서로에 대한 유사성의 정도를 고려하지 않는다. 내부의 갭만이 길이에 포함되며, 서열 단부의 갭은 포함되지 않는다. 퍼센트 동일성 = (일치 × 100) / 정렬된 영역의 길이(갭 포함).
- [0043] 어구 "보존적 아미노산 치환"은 다음 군 내에서의 아미노산 잔기의 치환을 지칭한다: 1) L, I, M, V, F; 2) R, K; 3) F, Y, H, W, R; 4) G, A, T, S; 5) Q, N; 및 6) D, E. 보존적 아미노산 치환은 단백질의 아미노산(들)을 유사한 산성, 염기성, 전하, 극성, 또는 크기의 측쇄를 가진 아미노산으로 대체함으로써 단백질의 활성을 보존할 수 있다.
- [0044] 용어 "벡터"는 숙주 세포로 단백질 암호화 정보를 전달하는데 사용되는 임의의 분자 또는 실체(예컨대, 핵산, 플라스미드, 박테리오파지 또는 바이러스)를 의미한다.

- [0045] 용어 "발현 벡터" 또는 "발현 작제물"은 숙주 세포의 형질전환에 적합한 벡터를 나타내고, (숙주 세포와 함께) 이에 작동 가능하게 연결된 하나 이상의 이중성 암호화 영역의 발현을 지시하고 그리고/또는 제어하는 핵산 서열을 함유한다. 발현 작제물은 전사, 번역에 영향을 미치거나 이들을 제어하고, 인트론이 존재하는 경우, 이에 작동 가능하게 연결된 암호화 영역의 RNA 스플라이싱(splicing)에 영향을 미치는 서열을 포함할 수 있지만, 이것으로 제한되지 않는다.
- [0046] 용어 "자극"은 동족 리간드(또는 CAR의 경우에는 종양 항원)와의 자극 분자(예컨대, TCR/CD3 복합체 또는 CAR)의 결합에 의해 유도되고, 이에 따라서, 제한되는 것은 아니지만, TCR/CD3 복합체를 통한 신호 전달 또는 CAR의 적절한 NK 수용체 또는 신호전달 도메인을 통한 신호 전달과 같은 신호 변환 이벤트를 매개하는 1차 반응을 지칭한다. 자극은 소정 분자의 변화된 발현을 매개할 수 있다.
- [0047] 용어 "자극 분자"는 면역 세포 신호전달 경로의 적어도 일부 양상에 대해 자극 방법으로 면역 세포의 활성화를 조절하는 세포질 신호전달 서열(들)을 제공하는 면역 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포, B 세포)에 의해 발현되는 분자를 나타낸다. 일 양상에서, 신호는, 예를 들어, 펩타이드와 함께 로딩된 MHC 분자와의 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 시작되고, 제한되는 것은 아니지만, 증식, 활성화, 분화 등을 포함하는 T 세포 반응의 매개로 이어지는 1차 신호이다. 자극 방식으로 작용하는 1차 세포질 신호전달 서열("1차 신호전달 도메인"이라고도 불림)은 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM로 알려져 있는 신호전달 모티프를 함유할 수 있다. 본 발명에서 특별하게 사용되는 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는, 제한되는 것은 아니지만, CD3 제타(zeta), 공통 FcR 감마(FCER1G), Fc 감마 RIIa, FcR 베타(Fc 엡실론 R1b), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD79a, CD79b, DAP10 및 DAP12로부터 유래된 것들을 포함한다.
- [0048] 용어 "공자극 분자"는 공자극 리간드에 특이적으로 결합하여, T 세포에 의한 공자극 반응, 예컨대, 제한되는 것은 아니지만 증식을 매개하는, T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭한다. 공자극 분자는 효율적인 면역 반응에 기여하는 항원 수용체 또는 이의 리간드 이외의 세포 표면 분자이다. 공자극 분자는, 제한되는 것은 아니지만, MHC 클래스 I 분자, BTLA 및 To11 리간드 수용체, 뿐만 아니라 OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1(CD11a/CD18), ICOS(CD278) 및 4-1BB(CD137)를 포함한다.
- [0049] 용어 "자가"는 그것이 이후에 개체로 재도입될 동일한 개체로부터 유래된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0050] "세포내 신호전달 도메인"은, 용어가 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 분자의 세포내 부분을 지칭한다. 세포내 신호전달 도메인은 CAR 함유 세포, 예를 들어, CAR-T 세포의 면역 효과기 기능을 촉진하는 신호를 생성한다. 예컨대, CAR-T 세포에서, 면역 효과기 기능의 예는 세포용해 활성 및 헬퍼(helper) 활성, 예컨대, 사이토카인의 분비를 포함한다.
- [0051] "면역 효과기 세포"는, 용어가 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 면역 반응, 예컨대, 면역 효과기 반응의 촉진에 수반되는 세포를 지칭한다. 면역 효과기 세포의 예는 T 세포, 예컨대, 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 비만 세포, 및 골수-유래 포식세포를 포함한다.
- [0052] 치환, 삽입 또는 결실에 대한 지침은 상이한 종으로부터 또는 동일하거나 유사한 기능을 가진 복수의 단백질을 기반으로 하는 공통 서열로부터의 단백질의 아미노산 서열의 정렬을 기반으로 할 수 있다.
- [0053] 상세한 설명
- [0054] 세포 유출 펌프 MDR1을 표적으로 하는 항체가 제공된다. 또한 이러한 항체를 포함하거나 암호화하는 약제학적 조성물, 핵산, 재조합 발현 벡터, 세포 및 키트가 제공된다. 세포, 예컨대, 종양 세포에서 MDR1 발현의 존재 유무, MDR1 발현 수준, 및/또는 MDR1 기능 저해를 검출하기 위한 항체를 사용하는 방법이 또한 개시되어 있다. 또한, MDR1 및 TAA에 결합하는 다중특이적 항체가 제공된다. 또한 본 명세서에 개시된 바와 같은 항-MDR1 항체 또는 MDR1 및 종양-연관 항원을 둘 다 표적으로 하는 다중특이적 항체를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암에 대해 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0055] 본 발명을 더 상세하게 기재하기 전에, 본 발명이 기재된 특정 실시형태로 제한되지 않으며, 물론, 이와 같이 달라질 수도 있다는 것을 이해해야 한다. 또한 본 명세서에서 사용된 용어는 단지 특정 실시형태를 기재할 목적을 위한 것이며, 본 발명의 범위는 첨부된 청구항에 의해서만 제한될 것이기 때문에, 제한하려는 의도가 없다는 것을 이해해야 한다.
- [0056] 값의 범위가 제공되는 경우, 그 범위의 상한과 하한 및 임의의 다른 언급된 값 또는 상기 언급된 범위 내의 사이값 사이에서 각각의 사이값은, 문맥상 달리 분명하게 나타나지 않는 한 하한의 단위의 10분의 1까지, 본 발명

내에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 언급된 범위에서 임의의 특이적으로 배제된 한계를 조건으로 본 발명 내에 또한 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 상기 포함된 한계 중 하나 또는 둘 다를 배제하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

- [0057] 용어 "약"이 선행하는 수치를 가진 소정 범위가 본 명세서에서 제공된다. 용어 "약"은 본 명세서에서 용어가 선행하는 정확한 숫자, 뿐만 아니라 용어가 선행하는 숫자에 대한 근처의 또는 대략적인 숫자에 대한 문자적 지원을 제공하는 데 사용된다. 숫자가 구체적으로 나열된 숫자의 근처의 또는 대략적인 숫자인지를 결정하는 데 있어서, 근처의 또는 대략적인 나열되지 않은 숫자는 그것이 제공된 문맥상 구체적으로 나열된 숫자의 실질적 동등물을 제공하는 숫자일 수 있다.
- [0058] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 기재된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 대표적인 예시의 방법 및 물질이 이제 기재된다.
- [0059] 본 명세서에서 인용된 모든 간행물 및 특허는 개개의 간행물 또는 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 나타난 것처럼 본 명세서에 참조로 포함되고 간행물이 인용되는 것과 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 본 명세서에 참조에 의해 인용된다. 임의의 간행물의 인용은 출원일 이전의 개시내용에 대한 것이며 본 발명이 이러한 간행물보다 선행할 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 또한, 제공된 공개일은 실제 공개일과 상이할 수 있으며 독립적으로 확인될 필요가 있다.
- [0060] 본 명세서에서 그리고 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같이, 단수형 표현은 문맥상 달리 분명하게 나타나지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 또한 청구항은 임의의 선택적인 요소들을 배제하도록 작성될 수 있다. 이와 같이, 이러한 진술은 청구 요소의 나열에 관하여 "오로지", "단지" 등과 같은 배타적인 용어의 사용, 또는 "부정적인" 제한의 사용에 대한 선행 근거의 역할을 하도록 의도된다.
- [0061] 본 발명을 읽을 때 당업자에게 분명한 바와 같이, 본 명세서에서 기재되고 예시된 개개의 실시형태는 쉽게 구별될 수 있거나 또는 본 발명의 범위 또는 사상으로부터 벗어나지 않으면서 다른 여러 실시형태의 특징과 조합될 수 있는 별개의 구성요소 및 특징을 갖는다. 임의의 나열된 방법은 나열된 이벤트의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다.
- [0062] 방법 및 조성물은 기능적인 설명과 함께 문법적인 유동성을 위해 기재되었거나 기재될 것이지만, 청구항은, 35 U.S.C. § 112(f) 하에서 명확하게 규정되지 않는 한, "수단" 또는 "단계" 제한의 구성에 의해 임의의 방식으로 반드시 제한되는 것으로 해석되어서는 안 되며, 동등물의 사법적 원칙 하에서 청구항에 의해 제공되는 정의의 의미 및 동등물의 전체 범위에 따라야 하고, 35 U.S.C. § 112(f) 하에서 명확하게 규정되는 경우에는 35 U.S.C. § 112(f) 하에서 완전한 법정 동등물에 따라야 한다는 것을 명확하게 이해되어야 한다.
- [0063] 항체
- [0064] 위에서 요약된 바와 같이, 본 개시내용은 P-당단백질 1(Pgp) 또는 ABCB1로도 알려져 있는 세포 유출 펌프 MDR1에 결합하는 항체를 제공한다.
- [0065] P-당단백질 1(Pgp) 또는 ABCB1로도 알려져 있는 MDR1은, ATP 결합 카세트 서브패밀리 B 구성원 1(ABCB1) 유전자로부터 발현되는 다제내성 세포에서 약물 축적 감소의 원인이 되는 에너지-의존적 유출 펌프이다. 항-MDR1 항체는 또한 본 명세서에서 항-Pgp, 항-ABCB1, 또는 항-B1 항체로도 지칭된다.
- [0066] 몇몇 양상에서, 본 명세서에 개시된 항체는 MDR1의 세포의 도메인 상의 하나 이상의 부위를 포함하는 에피토프에 결합한다. 소정의 양상에서, 본 개시내용의 항-MDR1 항체는 인간 MDR1에 결합한다. 소정의 양상에서, 본 개시내용의 항-MDR1 항체는 인간 세포의 세포 표면 상에 발현되는 인간 MDR1에 결합한다. 소정의 양상에서, 본 명세서에 개시된 항체는 인간 MDR1의 세포의 도메인(ECD) 상의 하나 이상의 부위를 포함하는 에피토프에 결합하고, 여기서 ECD는 서열: MMLVFGEMTDIFANAGNLEDLMSNITNRSNDINDTGFFMNLEEDMTRYAY(서열번호 1)를 포함할 수 있고, 해당 서열은 수탁 번호 NP_000918을 갖는 인간 MDR1 서열의 아미노산 잔기 68 내지 116에 대응한다. 소정의 양상에서, 본 명세서에 개시된 항체는 인간 MDR1의 세포의 도메인(ECD) 상의 하나 이상의 부위를 포함하는 에피토프에 결합하고, 여기서 ECD는 서열 TRGWKL(서열번호 2)을 포함할 수 있고, 해당 서열은 수탁 번호 NP_000918을 갖는 인간 MDR1 서열의 아미노산 잔기 209 내지 215에 대응한다. 소정의 양상에서, 본 명세서에 개시된 항체는 인간 MDR1의 세포의 도메인(ECD) 상의 하나 이상의 부위를 포함하는 에피토프에 결합하고, 여기서

ECD는 서열 GTTLVLSGEYSIGQ(서열번호 3)를 포함할 수 있고, 해당 서열은 수탁 번호 NP_000918을 갖는 인간 MDR1 서열의 아미노산 잔기 317 내지 330에 대응한다. 소정의 양상에서, 본 명세서에 개시된 항체는 인간 MDR1의 세포외 도메인(ECD) 상의 하나 이상의 부위를 포함하는 에피토프에 결합하고, 여기서 ECD는 서열 SKIIGVFTRIDDPETKRQNSNLF(서열번호 4)를 포함할 수 있고, 해당 서열은 수탁 번호 NP_000918을 갖는 인간 MDR1 서열의 아미노산 잔기 733 내지 756에 대응한다. 소정의 양상에서, 본 명세서에 개시된 항체는 인간 MDR1의 세포외 도메인(ECD) 상의 하나 이상의 부위를 포함하는 에피토프에 결합하고, 여기서 ECD는 서열 RFGAYLVAHKLMSFED(서열번호 5)를 포함할 수 있고, 해당 서열은 수탁 번호 NP_000918을 갖는 인간 MDR1 서열의 아미노산 잔기 958 내지 973에 대응한다.

- [0067] 본 개시내용의 항-MDR1 항체는 다음 특징들 중 하나 이상을 가질 수 있다:
- [0068] i) MDR1로부터의 유출 저해;
- [0069] ii) 화학요법제에 의한 치료에 대한 암세포의 감수성을 증가시킴으로써, 화학요법제의 IC50을 적어도 5, 10, 50 또는 100배로 낮춤;
- [0070] iii) 인간 및 시노물구스 MDR1에 결합;
- [0071] iv) CD47과 교차-반응하지 않음;
- [0072] v) 시험관내 세포 사멸 검정에서 효과적임;
- [0073] vi) 화학 요법 없이도 종양 성장을 저해하는 데 효과적임;
- [0074] vii) 개방 구성(open configuration)으로 제한된 MDR1 돌연변이체에 우선적으로 결합;
- [0075] viii) 폐쇄 구성(closed configuration)으로 제한된 MDR1 돌연변이체에 우선적으로 결합; 및
- [0076] ix) 인간 MDR1의 세포외 루프 1의 외부 영역에 우선적으로 결합하거나 인간 MDR1의 세포외 루프 1 및 세포외 루프 4에 결합.
- [0077] 소정의 양상에서, 본 개시내용의 항체는, 위에서 열거된 하나 이상의 특성 i) 내지 ix)을 갖는 것 외에, 100nM 이하, 예컨대, 100nM 내지 4nM, 80nM 내지 4nM, 60nM 내지 4nM, 40nM 내지 4nM, 30nM 내지 4nM, 20nM 내지 4nM, 15nM 내지 4nM, 또는 10nM 내지 4nM의 EC50을 가질 수 있다. 소정의 양상에서, 본 개시내용의 항체는, 위에서 열거된 하나 이상의 특성 i) 내지 ix)을 갖는 것 외에, 15D3, MRK16, MM4 및/또는 UIC2와 같은 항-MDR1 항체의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 가질 수 있다.
- [0078] 시험 항체의 EC50은 유세포분석법 또는 ELISA에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 유세포분석법은 MDR1을 발현하는 세포(예컨대, 인간 야생형 MDR1 또는 돌연변이체 MDR1)를 유세포분석 완충액 중의 항체와 접촉시키는 것(여기서 항체는 연속 희석됨), 및 항체가 세포에 결합하기에 충분한 시간 기간(예컨대, 10 min-1 hr) 동안 실온 또는 4°C에서 인큐베이션시키는 것을 수반할 수 있다. 인큐베이션 후, 세포는 선택적으로 세척되어 비특이적으로 결합된 항체를 제거할 수 있고 그리고/또는 세포는 시험 항체에 특이적으로 결합하는 형광 표지된 2차 항체와 접촉될 수 있다. 인큐베이션 후, 형광 표지된 2차 항체가 제거되고 세포가 세척될 수 있다. 세척된 세포는 유세포분석법에 의해 분류되고, 형광 표지된 2차 항체에 결합된 세포의 수가 계수될 수 있다. 절반 최대 반응(예컨대, 최대 형광 강도의 절반)을 제공하는 농도는 EC50으로서 측정된다. 유세포분석 검정의 변형에 있어서, 세포는 MDR1을 과발현하는 293T 세포일 수 있다.
- [0079] 시험 항체의 IC50은 세포 성장의 저해를 측정함으로써 결정될 수 있다. IC50은 절반의 최대 반응을 생성한 항체의 농도를 결정하기 위하여 시험 항체만을 사용하여 측정될 수 있다. 화학요법제의 IC50은 IC50 화학요법제에 대한 항체의 효과를 결정하기 위하여 시험 항체의 부재 및 존재 하에 측정될 수 있다. 화학요법제는 빈크리스틴일 수 있다. 세포는 암 세포주일 수 있다. 암 세포주는 N6/ADR, 인간 급성 림프모구 백혈병(ALL) 세포주의 독소 루비신-선택된, B1-양성 변이체, NALM6일 수 있다. N6/ADR 세포는 NALM6/ADR 세포라고도 지칭된다. 세포는 항체의 IC50을 측정하는 경우 항체 단독과 접촉될 수 있고, 여기서 항체는 연속 희석액에서 시험된다. 세포는 제제의 IC50에 대한 항체의 효과를 결정하기 위하여 항체 및 화학요법제와 접촉될 수 있고, 여기서 제제는 연속 희석액에서 시험된다. 세포는 37°C에서 일정 시간 기간(예컨대, 24시간 내지 84시간) 동안 인큐베이션될 수 있고, 세포 생존력은 표준 시약 및 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 본 명세서에 개시된 항체는 화학요법제 요법에 의한 치료에 대한 암세포의 감수성을 증가시켜, 화학요법제의 IC50을 적어도 5배만큼 낮출 수 있다. 암세포는 N6/ADR일 수 있다. 화학요법제는 빈크리스틴일 수 있다. 소정의 양상에서, 본 개시내용의 항체는 N6/ADR 암세포

의 성장을 저해하기 위한 빈크리스틴의 IC50을 5배 이상, 예컨대, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 또는 10배 이상, 예컨대, 5 내지 50배 이상, 예컨대, 적어도 60, 70, 80, 90 또는 100배만큼 낮출 수 있다. 항-MDR1 항체 B1-207, B1-223, KB1-225, KB1.116, KB1.80, KB1.261 및 KB1.263은 N6/ADR 암세포의 성장을 저해하기 위한 빈크리스틴의 IC50을 적어도 400배, 즉, 4118 pM 내지 10.3 pM 또는 그 이하만큼 낮춘다. 도 4a 내지 도 4d 및 표 7을 참조한다.

- [0080] 소정의 양상에서, 항-MDR1 항체는 간 및 시노물구스 MDR-1 둘 다에 결합한다. 이 특성은 동물 모델에서 항체의 안전성을 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0081] 소정의 양상에서, 본 명세서에 개시된 항-MDR1 항체는 MDR1에 특이적이고, 다른 항원에 대한 유의한 결합을 보이지 않는다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 항체는 항-MDR1 항체인 15D3과 대조적으로 종양-연관 항원인 CD47과 교차 반응하지 않는다.
- [0082] 소정의 양상에서, 현재 개시된 항체의 항-MDR1 시험관내 세포 사멸 활성은 15D3, MRK16, MM4 및/또는 UIC2에 대해 관찰된 것보다 우수할 수 있다. 예를 들어, 현재 개시된 항체는 15D3, MRK16, MM4 및/또는 UIC2의 것보다 2배 이상인 시험관내 세포 사멸 활성을 가질 수 있다.
- [0083] 소정의 양상에서, 본 명세서에 제공된 항체는 개방 구성에 제한된 MDR1 돌연변이체에 우선적으로 결합한다. MDR1 돌연변이체는 치환 E556Q 및 E1201Q를 포함하는 인간 또는 시노물구스 MDR1일 수 있는데, 여기서 아미노산 위치의 넘버링은 인간 MDR1을 기준으로 한다. 이러한 항체는 개방 구성에 제한된 MDR1 돌연변이체에 폐쇄 구성에 제한된 MDR1 돌연변이체 또는 야생형 MDR1에 비해서 적어도 2배(예컨대, 2X, 3X, 4X, 5X, 6X, 7X, 8X, 9X, 10X 또는 그 이상)인 친화도로 결합할 수 있다.
- [0084] 소정의 양상에서, 본 명세서에 제공된 항체는 폐쇄 구성에 제한된 MDR1 돌연변이체에 우선적으로 결합한다. MDR1 돌연변이체는 다음 치환: (i) K433M, S434A, K1076M, S1077A; (ii) K433M, S434A, Q475A, K1076M, S1077A, Q1118A; 및/또는 (iii) K433M, S434A, Q475A, R588E, K1076M, S1077A, Q1118A, R1233E를 포함하는 인간 또는 시노물구스 MDR1일 수 있고, 여기서 아미노산 위치의 넘버링은 인간 MDR1을 기준으로 한다. 이러한 항체는 폐쇄 구성에 제한된 MDR1 돌연변이체에 개방 구성에 제한된 MDR1 돌연변이체 또는 야생형 MDR1에 비해서 적어도 2배(예컨대, 3X, 4X, 5X, 6X, 7X, 8X, 9X, 10X 이상)인 친화도로 결합할 수 있다.
- [0085] 소정의 양상에서, 본 명세서에 제공된 항체는 ECD에서의 루프 1에 결실을 포함하는 MDR1 돌연변이체에 우선적으로 결합한다. 결실은 아미노산 잔기 82 내지 99 또는 79 내지 102의 결실을 포함할 수 있고, 여기서 아미노산 위치의 넘버링은 인간 MDR1을 기준으로 한다. 이러한 항체는 루프 1에 결실을 포함하는 MDR1 돌연변이체에 개방 또는 폐쇄 구성에 제한된 MDR1 돌연변이체 또는 야생형 MDR1에 비해서 적어도 2배(예컨대, 3X, 4X, 5X, 6X, 7X, 8X, 9X, 10X 이상)인 친화도로 결합할 수 있다.
- [0086] 소정의 양상에서, 본 명세서에 제공된 항체는 인간 MDR1의 세포외 루프 1 및 세포외 루프 4를 포함하는 에피토프에 결합한다. 이러한 항체의 예는, 표 2에 열거된 항-MDR1 항체 B1.228B, B1.198, B1.223, B1.219, B1.184, B1.207, B1.201, B1.129, B1.273 또는 B1.236의, HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄 및 LCDR1 내지 3을 포함하는 VL쇄를 포함하는 항체를 포함한다.
- [0087] 소정의 양상에서, 본 명세서에 제공된 항체는 단일특이적 2가 항-MDR1 항체이다. 소정의 양상에서, 본 개시내용의 단일특이적 2가 항-MDR1 항체는 항-MDR1 항체, 15D3, MRK16, MM4 및 UIC2에 존재하는 HCDR1-3 및 LCDR1-3 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 전부 12개를 포함하지 않는다.
- [0088] 소정의 양상에서, 본 개시내용의 항체는 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역 쌍 각각의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 경쇄 CDR(LCDR)를 포함하는 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁한다. 예를 들어, 일 양상에서, 본 개시내용의 항-MDR1 항체는 표 2에 열거된 B1.201 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁한다.
- [0089] 소정의 양상에서, 항체는 표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함한다. 소정의 양상에서, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3은 Kabat 명명법에 따라 정의된다. 예를 들어, 일 양상에서, 표 2에 열거된 B1.27 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁하는 본 개시내용의 항-MDR1 항체는 B1.27 항체의 VH 영역의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함한다.
- [0090] 제1 항체가 MDR1에 대한 결합에 대해서 제2 항체와 경쟁하는지를 결정하는 임의의 적합한 접근법이 이용될 수 있다. 제1 항체가 화합물에 대한 결합에 대해서 제2 항체와 경쟁하는지의 여부는 당업계에 공지된 경쟁적 결

합 검정을 이용해서 용이하게 결정될 수 있다. 경쟁 항체는, 예를 들어, 항체 경쟁 검정을 통해서 식별될 수 있다. 예를 들어, 제1 항체의 샘플은 고체 지지체에 결합될 수 있다. 이어서, 이러한 제1 항체와 경쟁할 수 있다고 의심되는 제2 항체의 샘플이 첨가된다. 두 항체 중 하나는 표지된다. 표지된 항체 및 표지되지 않은 항체가 화합물 상의 분리된 개별 부위에 결합하는 경우, 표지된 항체는 의심되는 경쟁 항체가 존재하는지의 여부와 관계 없이 동일한 수준으로 결합할 것이다. 그러나, 상호작용 부위가 동일하거나 중복되는 경우, 표지되지 않은 항체가 경쟁할 것이고, 항원에 결합된 표지된 항체의 양은 낮아질 것이다. 표지되지 않은 항체가 과잉으로 존재한다면, 표지된 항체가 결합하는 경우는 만약 있더라도 거의 없을 것이다.

[0091] 본 개시내용의 목적을 위하여, 경쟁 항체는 화합물에 대한 항체의 결합을 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 또는 약 99% 이상만큼 감소시키는 것이다. 이러한 경쟁 검정을 수행하기 위한 절차의 상세는 당업계에 잘 알려져 있고, 예를 들어, 문헌[Harlow and Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1988, 567-569, 1988, ISBN 0-87969-314-2]에서 찾을 수 있다. 이러한 검정은 정제된 항체를 이용함으로써 정량적으로 이루어질 수 있다. 표준 곡선은 자체에 대해 하나의 항체를 적정함으로써 확립될 수 있고, 즉, 동일한 항체가 표지와 경쟁자 둘 다에 사용된다. 표적 에피토프에 대한 표지된 항체의 결합을 저해하는 표지되지 않은 경쟁 항체의 능력이 적정될 수 있다. 결과를 플롯할 수 있고 원하는 정도의 결합 저해를 달성하는 데 필요한 농도를 비교할 수 있다.

[0092] 소정의 양상에서, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 결합하는 항체 분자는, (i) 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 HCDR 1 내지 3 및 경쇄 CDR(LCDR 1 내지 3); (ii) 표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3; 또는 (iii) 표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함한다. HCDR 및 LCDR은 Kabat 명명법에 기초하여 정의될 수 있다.

[0093] 용어 "항체 분자"는 본 명세서에 정의된 바와 같은 항체를 포괄하고, 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 소정의 양상에서, 항체 분자는 2개의 가변 경(VL) 및 2개의 가변 중(VH)쇄를 포함한다. 소정의 양상에서, 항체 분자는 중쇄 및 경쇄 불변 영역도 포함한다. 중쇄 및 경쇄 불변 영역은 인간 항체, 예컨대, 인간 IgG1 항체로부터 유래될 수 있다. 인간 IgG1 중쇄(HC) 불변 영역은 항체 의존적 세포독성(ADCC)을 저감시키는 돌연변이를 포함하도록 변형될 수 있다. 부가적으로, 또는 대안적으로, 2개의 VH쇄는 각각 상이한 인간 IgG1 HC 불변 영역에 접합될 수 있되, 여기서 개별적인 인간 IgG1 HC 불변 영역은 상이한 인간 IgG1 HC 불변 영역 간의 이량체의 형성을 선호하는 치환을 갖는다. 이러한 HC 영역은 본 명세서에서 더욱 상세히 설명된다. 소정의 양상에서, 항체 분자가 이중 특이적 항체 분자인 경우, 인간 IgG1 HC 불변 영역 중 하나는 양으로 하전된 측쇄를 갖는 하나 이상의 아미노산을 도입하기 위한 치환을 포함할 수 있고, 또 다른 인간 IgG1 HC 불변 영역은 2개의 상이한 HC 사이에 이량체의 형성을 선호하는 음으로 하전된 측쇄를 갖는 하나 이상의 아미노산을 도입하기 위한 치환을 포함할 수 있다.

[0094] 소정의 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 항체의 VH 영역과 VL 영역의 쌍의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-27 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-28 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-30 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-39 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-85 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-99 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-178 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-179 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-184 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-188 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-193b 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-197 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-198 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-201 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-207 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체 분자는 표 2에 열거된 B1-223 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다.

[0095] 소정의 양상에서, 항체는 표 2에 열거된 항체의 VH 영역과 VL 영역의 쌍의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함하고, 화학요법제의 IC50을 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 또는 10배 이상만큼,

예컨대, 5 내지 50배 이상, 예컨대, 적어도 60, 70, 80, 90 또는 100배 이상만큼 낮춘다. 항-MDR1 항체 B1-207, B1-223, KB1-225, KB1.116, KB1.80, KB1.261 및 KB1.263은 N6/ADR 암세포의 성장을 저해하기 위한 빈크리스틴에 대한 IC50을 적어도 400배, 즉, 4118 pM 내지 10.3 pM 이하만큼 낮춘다. 도 4a 내지 도 4d 및 표 7을 참조한다.

[0096]

EC50은 50% 최대 반응(예컨대, 반응은 항체의 그의 항원에의 결합임)을 생성하는 항체 농도일 수 있다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-27 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4, 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-28 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4, 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 1-30 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4, 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-39 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-85 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4, 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-99 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-178 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4, 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-179 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4, 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-184 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4, 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-188 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4, 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-193b 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-197 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4, 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-198 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4, 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-201 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4, 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-207 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 일 양상에서, 항체는 100nM 이하의 EC50 및/또는 항-MDR1 항체, 예컨대, 15D3, MRK16, MM4, 및/또는 UIC2의 EC50의 적어도 절반인 EC50을 갖고, 표 2에 열거된 B1-223 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 소정의 양상에서, 본 개시내용의 항체는 인간 MDR1을 발현하는 293T 세포주의 FACS를 이용해서 측정된 바와 같은 4 내지 10nM의 EC50을 갖는다. 소정의 양상에서, 인간 MDR1을 발현하는 293T 세포주의 FACS를 사용하여 측정된 바와 같은 4-10nM의 EC50을 갖는 본 개시내용의 항체는 표 2에 열거된 B1-28 항체, B1-184 항체, B1-197 항체, B1-201 항체, B1-207 항체, B1-223 항체, B1-85 항체 또는 B1-30 항체의 HCDR 1 내지 3 및/또는 LCDR 1 내지 3을 포함한다. 예를 들어, 도 3d를 참조한다.

[0097]

몇몇 실시형태에서, 대상 항체는, MDR1을 발현하는 세포에 결합된 경우, 세포 MDR1 단백질의 기능을 방지할 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 항체는 MDR1 단백질에 의한 유출을 저해할 수 있으며, 예컨대, 유출은, 대상 항체의 부재 시 MDR1에 의한 유출과 비교하여, 5% 이상, 예컨대, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상만큼 감소된다. 몇몇 실시형태에서, 대상 항체는, MDR1을 발현하는 세포에 결합되는 경우, 다르게는, 다른 기전에 의해 MDR1의 작용을 방해할 수 있고, 예컨대, MDR1이 누출되게 하고, 이어서 화학요법제의 흡수를 향상시킬 수 있고/있거나 세포의 생존력을 감소시킬 수 있다.

- [0098] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항체는 B1-28 항체의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 VH쇄 및 B1-28 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 VL쇄를 포함한다.
- [0099] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항체는 B1-261 항체의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 VH쇄 및 B1-261 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 VL쇄를 포함한다.
- [0100] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항체는 인간 ABCB1 및 시노몰구스 ABCB1 둘 다에 결합한다. 이러한 항체는 B1-28 항체의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 VH쇄 및 B1-28 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 VL쇄 또는 B1-261 항체의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 VH쇄 및 B1-261 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 VL쇄를 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 항체는 B1-28 항체의 VH쇄 및 B1-28 항체의 VL쇄 또는 B1-261 항체의 VH쇄 및 B1-261 항체의 VL쇄를 포함할 수 있다.
- [0101] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항체는 B1-129 항체의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 VH쇄 및 B1-129 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 VL쇄를 포함한다.
- [0102] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항체는 ABCB1의 ECD 내의 루프1에 결합한다. 소정의 실시형태에서, 항체는 B1-129 항체의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 VH쇄 및 B1-129 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 VL쇄를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 항체는 B1-129 항체의 VH쇄 및 B1-129 항체의 VL쇄를 포함하지 않는다.
- [0103] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항체는 B1-225 항체의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 VH쇄 및 B1-225 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 VL쇄를 포함한다.
- [0104] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항체는 B1-223 항체의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 VH쇄 및 B1-223 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 VL쇄를 포함한다.
- [0105] 소정의 양상에서, 인간 MDR1에 특이적으로 결합하는 본 개시내용의 항체는 표 2에 열거된 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 및 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함한다. 인간 MDR1에 대한 결합에 부가해서, 본 명세서에 제공된 항체는 다른 포유류 중, 예컨대, 마우스, 원숭이, 침팬지 등으로부터의 MDR1에 결합할 수 있다.

표 2

- [0106] 좌측에서부터 우측으로, 제 1 칼럼: 항-MDR1 항체명, 제 2 칼럼: VH 영역, 제 3 칼럼: HCDR1, 제 4 칼럼: HCDR2, 제 5 칼럼: HCDR3, 제 6 칼럼: VL 영역, 제 7 칼럼: LCDR1, 제 8 칼럼: LCDR2, 제 9 칼럼: LCDR3.

항체	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.27	EVKLVESSGGGLVKPGGSLKLSAASGF TFSSYTMWSWVRQTPEKRLWEVATVS SSGGNTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNN LYLQMSRPSEDALTYCARYGYNG WFTYWGGQGLTVTVSS (서열번호 6)	SYTMS (서열 번호 7)	TVSSGGG NTYYPDSV KG (서열번호 8)	YGNYGW FTY (서열번호 9)	DVVMQTQPLSLPVSLGDAQASISCR SSQNIHVSTGNTYLDWYLQKPGQ SPKLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFQG SHIPRTFGGGTKLEIK (서열번호 10)	RSSQNIHVST GNTYLD (서열번호 11)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 13)	마우스
B1.28	EVKLVESSGGGLVKPGGSLKLSAASGF TFGLYTMWSWVRQTPEKRLWEVATISS GGSNITYYPDSVKGRFTISRDNNAKNN FLQMNLSRSEDALTYCARYRYDA WFAYWGGQGLTVTVSS (서열번호 14)	LYTMS (서열 번호 15)	TISSGGSN TYYPDSVK G (서열번호 16)	YYRYDA WFAY (서열번호 17)	DVLLTQTPSLPLVSLGDAQASISCRS SQNIHVSTGNTYLDWYLQKPGQS PKLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFQG SHIPRTFGGGTKLEIK (서열번호 18)	RSSQNIHVST GNTYLD (서열번호 11)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 13)	마우스
B1.28 인간 1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSAAAG FTFGLYTMWSWVRQAPGKLEWVATI SSGGNTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNN SLYLQMNLSRAEDTAVYCYARYRYD AWFAYWGGQGLTVTVSS (서열번호 19)	LYTMS (서열 번호 15)	TISSGGSN TYYPDSVK G (서열번호 16)	YYRYDA WFAY (서열번호 17)	DVLLTQSPSLPLVTLGQPASISCRS SQNIHVSTGNTYLDWYQQRPGQ SPRLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFQG SHIPRTFGGGTKLEIK (서열번호 20)	RSSQNIHVST GNTYLD (서열번호 11)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 13)	인간화
B1.28.hu11	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSAAAG FTFGLYTMWSWVRQAPGKLEWVATI SSGGNTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNN SLYLQMNLSRAEDTAVYCYARYRYD AWFAYWGGQGLTVTVSS (서열번호 19)	LYTMS (서열 번호 15)	TISSGGSN TYYPDSVK G (서열번호 16)	YYRYDA WFAY (서열번호 17)	DVLLTQSPSLPLVTLGQPASISCRS SQNIHVSTGNTYLDWYQQRPGQ SPRLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFQG SHIPRTFGGGTKLEIK (서열번호 20)	RSSQNIHVST GNTYLD (서열번호 11)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 13)	인간화

[0107]

항체	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.28.hu12	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSAAAG FTFGLYTMWSWVRQAPGKLEWVATI SSGGNTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNN SLYLQMNLSRAEDTAVYCYARYRYD AWFAYWGGQGLTVTVSS (서열번호 19)	LYTMS (서열 번호 15)	TISSGGSN TYYPDSVK G (서열번호 16)	YYRYDA WFAY (서열번호 17)	DVLLTQSPSLPLVTPGEPASISCRS SQNIHVSTGNTYLDWYLQKPGQS PQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFQG SHIPRTFGGGTKLEIK (서열번호 21)	RSSQNIHVST GNTYLD (서열번호 11)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 13)	인간화
B1.28.hu13	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSAAAG FTFGLYTMWSWVRQAPGKLEWVATI SSGGNTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNN SLYLQMNLSRAEDTAVYCYARYRYD AWFAYWGGQGLTVTVSS (서열번호 19)	LYTMS (서열 번호 15)	TISSGGSN TYYPDSVK G (서열번호 16)	YYRYDA WFAY (서열번호 17)	EVLLTQSPATLSLSPGERATLSRCS SQNIHVSTGNTYLDWYQKPGQ SPRLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGS GTDFTLTISSLEPEDFAVYFCFQS HIPRTFGGGTKLEIK (서열번호 22)	RSSQNIHVST GNTYLD (서열번호 11)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 13)	인간화
B1.30	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSAASG FTSSYTMWSWVRQTPEKRLWEVATIS SSGGNTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNN LYLQMSLRSEDALTYCARYRYDA WFAYWGGQGLTVTVSA (서열번호 23)	SYTMS (서열 번호 7)	TVSSGGG NTYYPDSV KG (서열번호 8)	YGNYGW FTY (서열번호 9)	DVLMQTQPLSLPVSLGDAQASISCR SSQSIHVSTGNTYLEWYLQKPGQS PKLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEDLGVYFCFQG SHVPRTFGGGTKLEIK (서열번호 24)	RSSQSIHVSTG NTYLE (서열번호 25)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 41)	마우스
B1.39	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSAASG FTSSYTMWSWVRQTPEKRLWEVATV SSGGNTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNN NLYLQMSLRSEDALTYCARYGYNG WFTYWGGQGLTVTVSA (서열번호 26)	SYTMS (서열 번호 7)	TVSSGGG NTYYPDSV KG (서열번호 8)	YGNYGW FTY (서열번호 9)	DVLMQTQPLSLPVSLGDAQASISCR SSQSIHVSTGNTYLEWYLQKPGQ SPKLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGIYFCFQS HVPRTFGGGTKLEIK (서열번호 27)	RSSQSIHVSTG NTYLE (서열번호 28)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 41)	마우스

[0108]

항체	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.85	EVQLVESGGALVKPGGSLKLSCAASG FTFSNYGVSWVRQTPKRLKLEWVATIS SSGSYTYPPDIVRGRTISRDNNAKNTL YLQMSSLRSEDTAFYYCARGYGNA WFAYWGQGLTVTSA (서열번호 29)	NYGVS (서열 번호 30)	TISSSGSYT YYPDIVRG (서열번호 31)	GYGNFA WFAY (서열번호 32)	DIQMTQSPPLSLPVSLGDAQASISCR SSQSIHSTGNTYLEWYLQKPGQS PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKINRVEADLGVIYFCQG SHVPYTFGGGKLEIK (서열번호 33)	RSSQSIHSTG NTYLE (서열번호 25)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHPV YT (서열번호 69)	마우스
B1.89	KVQLVESGGALVKPGGSLKLSCAASG FTFSNYAMSWVRQTPKRLKLEWVATI SSGSYTYPPDSVKGRFTISRDNNAKNT LYLQMSSLRSEDTALYYCARYGYDEA WFASWGQGLTVTSA (서열번호 34)	NYAMS (서열 번호 35)	TISSSGSYT YFPDSVKG (서열번호 36)	YGYDEA WFAS (서열번호 37)	DVLMQTPLSLPVSLGDAQASISCR SSQTIHVSNGNTYLEWYLQKPGQ SPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEADLGVIYFCQG SHFPRTFGGGKLEIK (서열번호 38)	RSSQTIHVS GNTYLE (서열번호 39)	KVSKRFS (서열번호 40)	FQGSHPF RT (서열번호 42)	마우스
B1.92	EVILVESGEGLVKPGGSLKLSCAASGF TFSNYMYSWVRQTPKRLKLEWVATIS NGGNTYYPDTVKGRFTISRDNNAKNTL YLQMSSLRSEDTALYYCARHYGYEG WYFDVWGAGTTVTSS (서열번호 43)	NYMYS (서열 번호 44)	AINSGG NTYYPDTV KG (서열번호 45)	HYGYEG WYFDV (서열번호 46)	QIVLSQSPAILSPGKVTMTCTCR ASSSVSYMHVYQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPDRFSGSGS LTISRVEAEDAATYYCQWSSNP PTFGGKLEIK (서열번호 47)	RASSSVSYMH (서열번호 48)	ATSNLAS (서열번호 49)	QQWSSN PPT (서열번호 50)	마우스
B1.99	EVQLVESGGALVKPGGSLKLSCAASG FTFSNYAMSWVRQTPERRLEWVATI SSGSYTYPPDSVKGRFTISRDNNAKNT LYLQMSSLRSEDTALYYCTRGYGNFA WFAYWGHGTLTVTSA (서열번호 51)	NYAMS (서열 번호 35)	TISSSGSYT YFPDSVKG (서열번호 52)	GYGNFA WFAY (서열번호 32)	DVVMQTPLSLPVSLGDAQASISCR SSQSIHVSNTYLEWYLQKPGQS PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEADLGVIYFCQG SHIPYTFGGGKLEIK (서열번호 53)	RSSQSIHVS STYLE (서열번호 54)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP YT (서열번호 55)	마우스

[0109]

항체	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.129	EVQLVQSGPELVKPGASVKMSCKASG GYTFSTYVIHWKQPGGLEWIGYI YPYNDYTKYNEKFKDKATLSDKSSST AYMEIRSLTSEDSAVYYCSRYYGNLV GYGVVYWGQGSTVTSS (서열번호 56)	TYVIH (서열 번호 57)	YIYPYNDY TKYNEFK D (서열번호 58)	AYYGNLV GYGVVY (서열번호 59)	QIVLTQSPAILSPGKVTMTCTCR ASSSVFIYVYQKPGSSPKPWIF ATSNLASGVPDRFSGSGS TISRVEAEDAATYYCHQWGSNLP TFGGGKLEIK (서열번호 60)	RASSSVFIY (서열번호 61)	ATSNLAS (서열번호 49)	HQWGSN LPT (서열번호 62)	마우스
B1.129.huH1 -huL1(KV3)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASG YTFSTYVIHWVRQAPGGLEWIGYI PYNDYTKYNEKFKDRATLSDKSTSTA YMERLSRSDDTAVYYCSRYYGNLV GYGVVYWGQGSTVTSS (서열번호 63)	TYVIH (서열 번호 57)	YIYPYNDY TKYNEFK D (서열번호 58)	AYYGNLV GYGVVY (서열번호 59)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS SSSVFIYVYQKPGQSPRPWIFA TSNLAGVPPARFSGSGSDYTLTI SSLQPEDFAVYYCHQWGSNLP TFGGGKLEIK (서열번호 64)	RASSSVFIY (서열번호 61)	ATSNLAS (서열번호 49)	HQWGSN LPT (서열번호 62)	인간화
B1.129.huH1 -huL1(KV1)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASG YTFSTYVIHWVRQAPGGLEWIGYI PYNDYTKYNEKFKDRATLSDKSTSTA YMERLSRSDDTAVYYCSRYYGNLV GYGVVYWGQGSTVTSS (서열번호 63)	TYVIH (서열 번호 57)	YIYPYNDY TKYNEFK D (서열번호 58)	AYYGNLV GYGVVY (서열번호 59)	DIQLTQSPSLASVGDRTITCRA SSSVFIYVYQKPGKSPKPWIFA TSNLAGVPPARFSGSGSDYTLTI SSLQPEDFAVYYCHQWGSNLP TFGGGKLEIK (서열번호 65)	RASSSVFIY (서열번호 61)	ATSNLAS (서열번호 49)	HQWGSN LPT (서열번호 62)	인간화
B1.177	EVMLVESGGALVKPGGSLKLSCAASG FTFSNYAMSWVRQTPKRLKLEWVATI SSGSYTYPPDSVKGRFTISRDNARNT LYLQMSSLRSEDTAMYYCARGYGNF AWFAYWGQGLTVTSA (서열번호 66)	NYAMS (서열 번호 35)	TISSSGSYT YFPDSVKG (서열번호 52)	GYGNFA WFAY (서열번호 32)	DVVMQTPLSLPVSLGDAQASISCR SSQSIHVSNGNTYLEWYLQKPGQ SPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEADVGVIYFCQ GSHVPYTFGGGKLEIK (서열번호 67)	RSSQSIHVS GNTYLE (서열번호 68)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHPV YT (서열번호 69)	마우스

[0110]

항제	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.178	EAQLVESGGALVKPGGSLKLSASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLWEVATISGGTNTYYPGSGVKGRTIARDNAKNTLYLLMSSLRSEDALYFCARYSNLAWFASWVGQGLTLVTSA (서열번호 70)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGTN TYYPGSKV G (서열번호 71)	YSNLAW FAS (서열번호 72)	DVVMQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSIVHNSGNTYLEWYLQKPGQSPKFLISKVSNRFGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYYCFQGSHPVPTFGGGTKLEIK (서열번호 73)	RSSQSIVHSN GNTYLE (서열번호 68)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHPV YT (서열번호 69)	마우스
B1.179	EAQLVESGGALVKPGGSLKLSASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLWEVATISGGTNTYYPGSGVKGRTIARDNAKNTLYLLMSSLRSEDALYFCARYSNLAWFASWVGQGLTLVTSA (서열번호 70)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGTN TYYPGSKV G (서열번호 71)	YSNLAW FAS (서열번호 72)	DVVMQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSIVHNSGNTYLEWYLQKPGQSPKFLISKVSNRFGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYYCFQGSHPVPTFGGGTKLEIK (서열번호 73)	RSSQSIVHSN GNTYLE (서열번호 68)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHPV YT (서열번호 69)	마우스
B1.184	GVQLVESGGALVKPGGSLKLSAASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLWEVATISGGSYTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMSGLRSEDALYCAKSYNYGRFASWVGQGLTLVTST (서열번호 74)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGTY YYPDSVK G (서열번호 52)	YSNYGRF AS (서열번호 75)	DVLMQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSIVHSSGNTYLEWYLQKPGQSPRLIYKVSNNRFFGVDRISGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPVPTFGGGTKLEIK (서열번호 76)	RSSQSIVHSSG NTYLE (서열번호 77)	KVSNRFF (서열번호 78)	FQGSHPV YT (서열번호 69)	마우스
B1.188	EVMLVESGGALVKPGGSLKLSAASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLWEVATISGGSYTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMSGLRSEDALYCAKSYNYGRFASWVGQGLTLVTSA (서열번호 66)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGTY YYPDSVK G (서열번호 52)	GYGNFA WFAY (서열번호 32)	DIQMTQSPSLPVSLGDAQASISCRSSQSIVHSTGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNNRFGVDRISGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPVPTFGGGTKLEIK (서열번호 79)	RSSQSIVHSTG NTYLE (서열번호 25)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHPV FT (서열번호 80)	마우스

[0111]

항제	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.193b	EVQLVESGGALVKPGGSLKLSAASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLWEVATISGGTNTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMSGLRSEDALYCAKSYNYGRFASWVGQGLTLVTSA (서열번호 81)	NYAMS (서열 번호 35)	TLSSGGTN TYYPDSVK G (서열번호 82)	YSNLAW FAY (서열번호 83)	DIVMTQSPSLPVSLGDAQASISCRSSQSIVHSTGNTYLEWYLQKPGQSPKFLISKVSNRFGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPVPTFGGGTKLEIK (서열번호 84)	RSSQSIVHSTG NTYLE (서열번호 25)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHPV YT (서열번호 69)	마우스
B1.197a	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLWEVATISGGGTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMSGLRSEDALYCAKSYNYGRFASWVGQGLTLVTSA (서열번호 85)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGTY YYPDSVK G (서열번호 86)	GYGNFA WFAY (서열번호 32)	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLWEVATISGGGTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMSGLRSEDALYCAKSYNYGRFASWVGQGLTLVTSS (서열번호 87)	NYAMS (서열번호 35)	TISGGG YTYPPDS VKG (서열번호 86)	GYGNFA WFAY (서열번호 32)	마우스
B1.198	EVQLVESGGALVKPGGSLKLSAASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLWEVATISGGSYTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMSGLRSEDALYCAKSYNYGRFAYWVGQGLTLVTSA (서열번호 88)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGTY YYPDSVK G (서열번호 52)	YSNYGRF AY (서열번호 89)	DVVMQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSIVDSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNNRFGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPVPTFGGGTKLEIK (서열번호 90)	RSSQSIVDSN GNTYLE (서열번호 91)	KVSNRFF (서열번호 78)	FQGSHPV YT (서열번호 69)	마우스
B1.201	EVQLVESGGALMKPGGSLKFSKAASGFTFTNYAMSWVRQTPEKRLWEVATISGGSTNTYYPDSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMSGLRSEDALYCAKFSNFRGFASWVGQGLTLVTSA (서열번호 92)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGSN TYYPDSVK G (서열번호 93)	FSNFRGF AS (서열번호 94)	DVLMQTPLSLPVSLGDAQASISCRFSQSIVHSSGNTYLEWYLQKPGQSPRLIYKVSNNRFFGVDRISGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPVPTFGGGTKLEIK (서열번호 95)	RFSQSIVHSSG NTYLE (서열번호 96)	KVSNRFF (서열번호 78)	FQGSHPV YT (서열번호 69)	마우스

[0112]

항체	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.207	GVQLVESGGALVKPGGSLKLSCAASG FTFSNYAMSWVRQTPKRLWVATI SSGGSYTYPPDSVKGRFTISRDNAKTT LYLQMSGLRSEDALYYCAKYSNYGR FASWGQGLTVTVST (서열번호 74)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGSYT YYPDSVKG (서열번호 52)	YSNYGRF AS (서열번호 호 75)	DVLMQTQPLSLPVSLGDAQASISCR SSQSIVHSSGNTYLEWYLQKPGQS PRLLIYKVSNNRFFGVDRISGSGSG TDFTLRISRVEAEDLGVIYCFQGS HVPYTFGGGKLEIK (서열번호 76)	RSSQSIVHSSG NTYLE (서열번호 77)	KVSNRFF (서열번호 호 78)	FQGSHPV YT (서열번호 호 69)	마우스
B1.217	EVQLVESGGALVKPGGSLKLSCAASG FTFSNYAMSWVRQTPKRLWVATI SSGGSYTYPPDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMSGLRSEDALYYCTKYSNYGRF AYWGQGLTVTVST (서열번호 97)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGSYT YYPDSVKG (서열번호 52)	YSNYGRF AY (서열번호 호 89)	DVLMQTQPLSLPVSLGDAQASISCR SSQSIVHSSGNTYLEWYLQKPGQS PKLLIYKVSNNRFFGVDRISGSGSG GTDFTLRISRVEAEDLGVIYCFQGS SHIPYTFGGGKLEIK (서열번호 98)	RSSQSIVHSSG NTYLE (서열번호 25)	KVSNRFS (서열번호 호 12)	FQGSHPV YT (서열번호 호 55)	마우스
B1.219	EVQLVESGGALVKPGGSLKLSCAASG FTFSNYAMSWVRQTPKRLWVATI SSGGSYTYPPDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMSGLRSEDALYYCAKYSNYGR FASWGQGLTVTVST (서열번호 99)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGSYT YYPDSVKG (서열번호 100)	YSNYGRF AS (서열번호 호 75)	DVLMQTQPLSLPASLGDAQASISCR SSQSIVHSSGNTYLEWYLQKPGQS PRLLIYKVSNNRFFGVDRISGSGSG TDFTLRISRVEAEDLGVIYCFQGS HVPYTFGGGKLEIE (서열번호 101)	RSSQSIVHSSG NTYLE (서열번호 77)	KVSNRFF (서열번호 호 78)	FQGSHPV YT (서열번호 호 69)	마우스
B1.223	EVKLVESGGALVKPGGSLKLSCAASGF TFSNYAMSWVRQTPKRLWVATIS SGGSYTYPPDSVKGRFTISRDNAKTT LYLQMSGLRSEDALYYCAKYSNYGRF ASWGQGLTVTVSS (서열번호 102)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGSYT YYPDSVKG (서열번호 52)	FSNYGRF AS (서열번호 호 103)	DIQMIQSPSLPVSLGDAQASISCRS SQSIVHSSGNTYLEWYLQKPGQS PRLLIYKVSNNRFFGVDRISGSGSG TDFTLRISRVEAEDLGVIYCFQGS HVPYTFGGGKLEIK (서열번호 104)	RSSQSIVHSSG NTYLE (서열번호 77)	KVSNRFF (서열번호 호 78)	FQGSHPV YT (서열번호 호 69)	마우스

[0113]

항체	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.225	EVQLVESGGALVKPGGSLKLSCAASG FTFSNYAMSWVRQTPKRLWVATI SSGGSYTYPPDTVKGRFTISRDNAKNT LHLQMSGLRSEDALYYCARRGTND WFGYWGQGLTVTVSA (서열번호 105)	NYGM S (서열 번호 106)	TISGGGSYT YYPDTVKG (서열번호 107)	RGTNDA WFGY (서열번호 호 108)	DVVMQTQPLSLPVSLGDAQASISCR FSQSIVHSSGNTYLEWYLQKPGQ SPKLLIYKVSNNRFFGVDRISGSGSG GTDFTLRISRVEAEDLGVIYCFQGS SHVPQYTFGGGKLEIK (서열번호 109)	RFSQSIVHSN GNTYLE (서열번호 110)	KVSNRFF (서열번호 호 78)	FQGSHPV QYT (서열번호 호 111)	마우스
B1.226	EVQLVESGGALVKPGGSLKLSCAASG FTFSNYAMSWVRQTPETRLWVATI SSGGSYTYPPDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMSGLRSEDALYYCARYSNLAW FAYWGQGLTVTVSA (서열번호 112)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGSYT YYPDSVKG (서열번호 52)	YSNLAW FAY (서열번호 호 83)	DVVMQTQPLSLPVSLGDAQASISCR SSQSIVHSSGNTYLEWYLQKPGQ SPKFMIVKVSNNRFFGVDRISGSGSG SGTDFTLRISRVEAEDLGVIYCFQ GSHVPYTFGGGKLEIK (서열번호 113)	NYAMS (서열번호 35)	TISGGGSY TYPPDSV KG (서열번호 호 52)	YSNLAW FAY (서열번호 호 83)	마우스
B1.228A	EVQLVESGGALVKPGGSLKLSCAASG FTFSNYAMSWVRQTPKRLWVATI SSVGSYTYPPDSVKGRFTISRDNAKNT LYLQMSGLRSEDALYYCAKYSNYGR FASWGQGLTVTVST (서열번호 99)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGSYT YYPDSVKG (서열번호 100)	YSNYGRF AS (서열번호 호 75)	DVLMQTQPLSLPASLGDAQASISCR FSQSIVHSSGNTYLEWYLQKPGQS PRLLIYKVSNNRFFGVDRISGSGSG TDFTLRISRVEAEDLGVIYCFQGS HVPYTFGGGKLEIE (서열번호 114)	RFSQSIVHSSG NTYLE (서열번호 96)	KVSNRFF (서열번호 호 78)	FQGSHPV YT (서열번호 호 69)	마우스
B1.236	EAQLVESGGALVKPGGSLKLSCAASGF TFSNYAMSWVRQTPKRLWVATIS SGGTNTYPPDSVKGRFTIARDNAKNT LYLLMSSLRSEDALYYCAKYSNLAWF ASWGQGLTVTVSA (서열번호 115)	NYAMS (서열 번호 35)	TISGGGTN TYPPGSVK (서열번호 71)	YSNLAW FAS (서열번호 호 72)	QIVLTQSPSLPVSLGDAQASISCRS SQSLVHSIGNTYLEWYLQKPGQSP KFLISKVSNNRFFGVDRISGSGSGT DFTLRISRVEAEDLGVIYCFQGS PYTFGGGKLEIK (서열번호 116)	RSSQSLVHSIG NTYLE (서열번호 117)	KVSNRFS (서열번호 호 12)	FQGSHPV YT (서열번호 호 69)	마우스

[0114]

항제	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.261	QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGF SLTSYGVHVVWRQPPGKGLEWLVVW SDGSTTYSALKSRISIKDNSKSVQL KMNSLQIDDTAMYYCARHGRWLLQ RGGAMDYWGQGSTVTVSS (서열번호 118)	SYGVH (서열 번호 119)	VIWSDGST TYSALKS (서열번호 120)	HGRWLL QRGGA MDY (서열번호 121)	DVVMQTQAPKFMSTSVGDRVSVT CRASQNVGSYIAWYQKLGQSP KALIYSASYRCSGVPDRFTGSGAG TDFLTIRNVQSEDLAEYFCQQYN SYPLTFGGGKLEIK (서열번호 122)	RASQNVGSYI A (서열번호 123)	SASYRCS (서열번호 124)	QQYNSY PLT (서열번호 125)	마우스
B1.261.huH1 (VH4)-huL1	EVQLQESGPGVLKPSSETLSLTCTVSGF SLTSYGVHVVWRQPPGKGLEWLVVW SDGSTTYSALKSRITKDNKSNQVS LKSSVTAAADTAVYYCARHGRWLLQR GGAMDYWGQGMTVTVSS (서열번호 126)	SYGVH (서열 번호 119)	VIWSDGST TYSALKS (서열번호 120)	HGRWLL QRGGA MDY (서열번호 121)	DVQMTQSPSSLSASVGDRTITCR ASQNVGSYIAWYQKPGKSPKAL IYSASYRSSGVPSPRFSGSGAGTDF LTISLQPEDFATYFCQQYNSYPLT FGGKLEIK (서열번호 127)	RASQNVGSYI A (서열번호 123)	SASYRSS (서열번호 128)	QQYNSY PLT (서열번호 125)	마우스
B1.261.huH2 (VH3)-huL1	EVQLVESGGGLQPGGSLRLSCAVSGF SLTSYGVHVVWRQPPGKGLEWLVVW SDGSTTYSALKSRITKDNKSNQVY LQMNSLRAEDTAVYYCARHGRWLLQ RGGAMDYWGQGMTVTVSS (서열번호 129)	SYGVH (서열 번호 119)	VIWSDGST TYSALKS (서열번호 120)	HGRWLL QRGGA MDY (서열번호 121)	DVQMTQSPSSLSASVGDRTITCR ASQNVGSYIAWYQKPGKSPKAL IYSASYRSSGVPSPRFSGSGAGTDF LTISLQPEDFATYFCQQYNSYPLT FGGKLEIK (서열번호 127)	RASQNVGSYI A (서열번호 123)	SASYRSS (서열번호 128)	QQYNSY PLT (서열번호 125)	마우스
B1.262-sub1	QVQMKESGPGLVAPSQSLITCTVSG FSLTSYGVHVVWRQPPGKGLEWLVV WSDGSTTYSALKSRISIKDNSKSVQ FLKMNSLQIDDTAMYYCARHGRWLL QRGGAMDYWGQGSTVTVSS (서열번호 130)	SYGVH (서열 번호 119)	VIWSDGST TYSALKS (서열번호 120)	HGRWLL QRGGA MDY (서열번호 121)	DVVMQTQPSFMSTSVGDRVSVTC RASQNVGSYIAWYQKLGQSPK ALIYSASYRCSGVPDRFTGSGAGT DFTLTIRNVQSEDLAEYFCQQYNS YPLTFGGGKLEIK (서열번호 131)	RASQNVGSYV A (서열번호 132)	SASYRCS (서열번호 124)	QQYNSY PLT (서열번호 125)	마우스

[0115]

항제	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.263	EVKLVEGGGLVPGGSLKLSAASGF TFSNYGMSWVRQTEPKRLEWVAAS SNGAYTFPDVTKGRFTISRDNKNT LYLQMNLSRSEDALYYCTRRGWDT WFAYWGQGLTVTVSS (서열번호 133)	NYGMS (서열 번호 106)	AISSNGAY TYFPDVK G (서열번호 134)	RGWDT WFAY (서열번호 135)	DVVMQTQPLSLPVSLGDAQSISCR SSQNIHVSTGNTYLEWYQKPGQ SPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFG SHVPRTFGGKLEIK (서열번호 136)	RSSQNIHVST GNTYLE (서열번호 137)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP WT (서열번호 138)	마우스
B1.264	EVKLVEGGGLVPGGSLKLSAASGF TFSNYAMSWVRQTEPKRLEWVATIS SGGSNTYYPDSVMGRFTISRDNKNT LYLQMSLSRSEDALYYCARYNYGW FAYWGQGLTVTVSS (서열번호 139)	NYAMS (서열 번호 35)	TISSGGSN TYPPDSV MG (서열번호 140)	YSNYGW FAY (서열번호 141)	DVVMQTQPLSLPVSLGDAQSISCR SSQSIHVSTGNTYLEWYQKPGQ SPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFG SLVPRTFGGKLEIK (서열번호 142)	RSSQSIHVST GNTYLE (서열번호 68)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 143)	마우스
B1.269	EVQLVESGGASVKPGGSLKLSAASG FTFSNYAMSWVRQTEPKRLEWVATI SSGGSYTYLDSVKGRFTISRDNKNT LYLQMSLSRSEDALYYCARYNYVDA WFAYWGQGLTVTVSS (서열번호 144)	NYAMS (서열 번호 35)	TISSGGSYT YYLDSVKG (서열번호 145)	YVYVDA WFAY (서열번호 146)	DVVMQTQPLSLPVSLGDAQSISCR SSQSIHVSTGNTYLEWYQKPGQS PKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFG SHVPRTFGGKLEIK (서열번호 147)	RSSQSIHVSTG NTYLE (서열번호 25)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 41)	마우스
B1-개방.272	EVMLVESGGALVPGGSLKLSGVSG FTFSNYAMSWVRQTEPKRLEWVATIS SDGTYTYPPSVKGRFTISRDNARNIL YLQMSLSRSEDAMYYCGRQGHWG RTWFAYWGQGLTVTVSS (서열번호 148)	NYAMS (서열 번호 35)	TISSDGTYT YYPFSVKG (서열번호 149)	QGHWG RTWFAY (서열번호 150)	ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCT RASSSVSSYLHWFAQKSGASPKL WIYSTSLASGVPSPRFSGSGWGTS YSLTISSVEGEDGATYCYCQYSGY PLTFAGGKLEIK (서열번호 151)	RASSSVSSYL H (서열번호 152)	STSSLAS (서열번호 153)	QQYSGYP LT (서열번호 154)	마우스

[0116]

항체	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1-개방.273 (A)	QVQLQQSGPELVKTGASVKISKASG YSFSNYIHWVKQSHGKSLWIGFISC YNGATFYNQKFGKATFTVDTSSSTA YMKFNLSLTFEDSAVYYCARLPIQFGNF YPMIDYWGQGSTVTVSS (서열번호 155)	NYIYH (서열 번호 156)	FISCYNGA TFYNQKFK G (서열번호 157)	LPIQFGN FYPMDY (서열번호 158)	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCT ASSSVSSSYLHWYQQKPGSSPKL WIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTS YSLTISSMEAEADAATYYCHQYHRS PPTFGAGTKLELK (서열번호 159)	TASSSVSSSYL H (서열번호 160)	STSNLAS (서열번호 161)	HQYHRSP PT (서열번호 162)	마우스
B1.275	EVMLVESGGALVKPGGSLKVSAAASG FTFSNYAMSWSVRQSPERLEWVATI SSGGTNTYYPDSVKGRFTISRDNARN TLVLQMSSLSKSDTAMYYCARYSNYG WFPYWGQGTTLTVSS (서열번호 163)	NYAMS (서열 번호 35)	TISSGGTN TYPPDSVK G (서열번호 164)	YSNYGW FPY (서열번호 165)	DVVMQTQPLSLPVSLGDAQASISCR SSQTIVHSDGYTYLEWYQKPGQS PKLLIYKVSNRFSGVDPDFSGSGS GTDFTLRISRVEADLGYYVYCFQG SHVPYTFGGGKLEIK (서열번호 166)	RSSQTIHSD GYTYLE (서열번호 167)	KVSNRFS (서열번호 168)	FQGSHPV YT (서열번호 169)	마우스
B1.276	EVKLVESGGALVKPGGSLKLSAASGF TFRNYAMSWSVRQTPKRLWVATIS SDGSYTYHPDSVKGRFTISRDNARN LYLQMSSLSRSEDAMYSCTRQGNWG RTWFTYWGQGTTLTVSS (서열번호 168)	NYAMS (서열 번호 35)	TISSDGSYT YHPDSVK G (서열번호 169)	QGNWG RTWFTY (서열번호 170)	QIVLTQSPAIMSA5PGEKVTMTCT ASSSVSSSYLHWYQQKSGASPKL WIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTS YSLTISSVEAEADAATYYCQYSGYP LTFGAGTKLELK (서열번호 171)	RASSSVSSSYL H (서열번호 152)	STSLAS (서열번호 153)	QQYSGYP LT (서열번호 154)	마우스
B1- 개방.277B	EVILVESGGALVKPGGSLKVSAAASGF TFSNYGMSWSVRQSPKRLWVATIS SGGTNTYYPDSVKGRFTISRDNARN LYLQMSSLSRSDTAMYYCGRYSNYG WFAFYWGQGTTLTVSA (서열번호 172)	NYGM S (서열 번호 106)	TISSGGTN TYPPDSVK G (서열번호 164)	YSNYGW FAY (서열번호 141)	DILMTQTPSLPLVSLGDAQASISCRS SQSIVHTNGNTYLEWYQKPGQS PKLLIYKVSNRFSGVDPDFSGSGS GTDFTLRISRVEADLGYYVYCFQG SHVPYTFGGGKLEIK (서열번호 173)	RSSQSIHVN GNTYLE (서열번호 174)	KVSNRFS (서열번호 175)	FQGSHPV YT (서열번호 176)	마우스

항체	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.278	QVQLQQSGPELVKPGASVKISKASG YSFTGYFMNWMQSHGKSLWIGRI NPYNGDTFYNQKFGKATLTVDKSSG TAHMEFLSLASEDSAVYYCARCYCYG SSSYGMDYWGQGSTVTVSS (서열번호 175)	GYFM N (서열 번호 176)	RINPYNGD TFYNQKFK G (서열번호 177)	CYYGSS SYGMDY (서열번호 178)	QIVLTQSPASLAVSLGQRATISCR SESVHNYGVSMNWFQRPQGQ PPKLLIHAASHQSGSGVPARFTGSG SGTDFSLNIHPMEEDDIAMFYCFQ QSKVEPLTFGAGTKLELK (서열번호 179)	RASESVHNYG VSFMN (서열번호 180)	AASHQGS (서열번호 181)	QQSKEVP LT (서열번호 182)	마우스
799A	VQLKESGPGLVKPSGLSLTSCVTSFISI TSGYGWNWIRKFGPNKLEWGMFIN SAGSTNYPNPLKSQISITRDTSKNQFF LHLTSVTPEDATYYCARWGHTLGV RDFWYDFWGPMTMTVSSASTKG PSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQ SSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVKPSCKDTHCTPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS (서열번호 183)	SGYG WN (서열 번호 184)	FINSAGST NYPNPLKS (서열번호 185)	WGHTLG VTRDFW YDF (서열번호 186)	MTQSPSSLPASLGESVTIICRASQ ISNNLNWYRQKPDGTIKPLIYTSI LQSGVPSSFSGSRGTDYSLTISLE PEDFAMYYCQDASFPWTFGGG TKLELKRVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCCLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 187)	RASQGISNNL N (서열번호 188)	YTSILQS (서열번호 189)	QQDASF PWT (서열번호 190)	랫트
801	EVQLVESGGGLVQPGSLKLSCVASG FTFNYYWMTWIRQAPGKLEWVAS ITNIGGSTFYDPDSVKGRFTISRDNAST LYLQMNSLRSEDATYYCTRHYSSYI YPTGGFAYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSS GLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNH	NYWM T (서열 번호 192)	SITNIGGST FYDPDSVK (서열번호 193)	HYSSYI PTGGFAY (서열번호 194)	IVMTQSPSTIAASPGKVTITCRAS SSVSYYWYQQKSGASPKLWLY DTSKLASGVPNRFSGSGSGTSYSL TINTMETEDAATYYCQWSSTPP TFGGGKLELKRVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAK VQWVKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVY	RASSSVSYMY (서열번호 196)	DTSKLAS (서열번호 197)	QQWSST PPT (서열번호 198)	랫트

항제	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
	KPSNTKVDKRVKPKSCDKHTCPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAQTKPREEQYNS (서열번호 191)				ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO195)				
802B	EVQLVESGGGLVQPGRSKLKSCVASG FTFNYYWMTWIRQAPGKGLEWVAS ITNIGGSTFYPDVSKGRFTISRDNAST LYLQMNSLRSEDATATYCTRHYSSY YPTGGFAYWGQGTLLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSVVTVPSSSLGTQYICNVNH KPSNTKVDKRVKPKSCDKHTCPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCTVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAQTKPREEQYNS (서열번호 191)	NYWM T (서열 번호 192)	SITNIGGST FYPDVSKG (서열번호 193)	HYSSYIY PTGGFAY (서열번호 194)	MTQSPSLLASVGDRLVLTCKGSQ NINFLAWYQQKRGAPKLLIYKT NSLHTGIPSRFSGSGSGTEYTLTISS LHSEDLATYYCYQYNNGYTFGAG TKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YSLSSLTLSKADYKEHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 199)	KGSQNNFL A (서열번호 200)	KTNSLHT (서열번호 201)	YQYNNG YT (서열번호 202)	래트
803A	EVQLLESGLVKPSQSLTSCSVTGY SITSGYGNWIRKFPGNKLEWNGYI NSAGSTNYNPLKSIQISITRDTSKNQF FLQLTSTVTTEDATATYCARWGHTMG TIRDFWYDFWPGGTMVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVL	SGYG WN (서열 번호 184)	YINSAGST NYNPLKS (서열번호 204)	WGHTM GTIRDF WYDFD (서열번호 205)	MTQSPSLLASVGDRLVLTCKGSQ NINFLAWYQQKRGAPKLLIYKT NSLHTGIPSRFSGSGSGTEYTLTISS LHSEDLATYYCYQYNNGYTFGAG TKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDS	KGSQNNFL A (서열번호 200)	KTNSLHT (서열번호 201)	YQYNNG YT (서열번호 202)	래트

항제	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
	QSSGLYSVVTVPSSSLGTQYICNV NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKHTCPCP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCTVVDVSHxDPEVKFNWYVD GV (서열번호 203)				YSLSSLTLSKADYKEHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 199)				
B1.807	EVQLQESGPGLVKTSQSLTSCSVTGF SITSGFGWNWIRKFPGNKLEWNGYI NSAGSTNYNPLKSIQISITRDTSKNQF FLQLTSTVTTEDATYCARWGHTSMG TTRDYWYDFWPGGTMVTVSS (서열번호 206)	SGFG WN (서열 번호 207)	YINSAGST NYNPLKS (서열번호 204)	WGHS GTTRDY WYDFD (서열번호 208)	DIQMTQSPSSLASLGERVTIICRA SQGISNNLNWYQQKPDGTIKPLIY YTSILQSGVPSFSGSRGTDYSLTI SSLEPEDFTMYFCQQDASFPWTF GGGTKLELK (서열번호 209)	RASQGISNNL N (서열번호 188)	YTSILQS (서열번호 189)	QQDASF PWT (서열번호 190)	마우스
B1.809	EVKLVESGGGLVQPGRSKLKSLASGF TFTNYYWMTWVRQAPGKGLEWVASI TNTGAATFYPDVSKGRFTISRDNAST TLYLQMNSLRSEDATATYCTRHYSSY VYPTGGFAYWGQGTLLTVSS (서열번호 210)	NYWM T (서열 번호 192)	SITNTGAA TFYPDVSK G (서열번호 211)	HYSSV YPTGGFA Y (서열번호 212)	EIVLTQSPPTIAASPGKEVTITCRAR SSVSVMYWYQQKSGATPKLCIYD TSKLASGVPNRFSGSGSGTSYSLTI NTMETEDAATYCCQWTTNPPT FGGTKLELK (서열번호 213)	RARSSVSVMY (서열번호 214)	DTSKLAS (서열번호 197)	QQWTTN PPT (서열번호 215)	마우스
B1.811A	EVQLVESGGGLVQPGRSKLKSCVASG FTFNYYWMTWIRQAPGKGLEWVAS ITHTGGNTFYPDVSKGRFTISRDNAST TLYLQMNSLRSEDATATYCTRHYSSY VYPTGGFAYWGQGTLLTVSS (서열번호 216)	NYWM T (서열 번호 192)	SITHTGGN TFYPDVSK G (서열번호 217)	HYSSV YPTGGFA Y (서열번호 212)	DIVLTQSPPTIAASPGKEVTITCRAS SSVSVMYWYQQKSGASPKLWIYD TSKLASGVPNRFSGSGSGTSYSLTI NTMETEDAATYCCQWTTSPPTF GGGTKLELK (서열번호 218)	RARSSVSVMY (서열번호 196)	DTSKLAS (서열번호 197)	QQWTTST PPT (서열번호 219)	마우스

항제	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.813	EVQILESGLVLPKPSQSLTCSVTGFS ITSGYGNWNWIRKPGNKLEWMGYIN SAGSTNYPNPLKGQISITRDTSKNQFF LQLTSVTTEDTATYYCARWGHTMGV TRDFWHFDFWGPVMVTVSS (서열번호 220)	SGYG WN (서열 번호 184)	YINSAGST NYPNPLK G (서열번호 220)	WGHTM GVTRDF WHFDF (서열번호 221)	DIHMTQSPSSLPASLGERVTIICRA SQGISNNLNWYQQKPDGAIKPLIY YTSILQSGVPSTFGSRSGTDYSLTI SSLGPEDFAMYYCQDASFPWTF GGGKLELK (서열번호 222)	RASQGISNNL N (서열번호 188)	YTSILQS (서열번호 189)	QQDASF (서열번호 190)	마우스
B1.815	EVQLQESGGLVLPKPSQSLTCSVTGY SITSAYGNWNWIRKPGNKLEWMGYI NSAGSTNYPNPLKQISITRDTSKNQF FLQLTSVTTEDTATYYCARWGHTMG VTRDYWYDFWGPMTMTVSS (서열번호 223)	SAYG WN (서열 번호 224)	YINSAGST NYPNPLKS (서열번호 204)	WGHTM GVTRDY WYFDF (서열번호 225)	DIQLTQSPSSLPASLGERVTIICRAS QGISNNLNWYQQKPDGTIKPLIY TSILHSGVPSFSRSGSDYSLTIS SLEPEDFAMYYCQDASFPWTFG GGTKLELK (서열번호 226)	RASQGISNNL N (서열번호 188)	YTSILHS (서열번호 227)	QQDASF (서열번호 190)	마우스
B1.880	EVKLEESGGGLVQPGGSMRLSCAASG FTTFDYFNMNWIROPKGAPEWLGFI DKVNGYTTVYNPSVQGRFTSRDNSK NILYLQMNLTREGEDATYYCVRNWA LDYWGQGVMTVSS (서열번호 228)	DFYM N (서열 번호 229)	FIRDKVNG YTTVYNPS VQG (서열번호 230)	NWALDY (서열번호 231)	DIQMTQSPSFLFASVGRVTIKCK ASQNKYNLWYQQKLGAPKRL IYDNTSLTGIPSRFSGSGFGTHYT LTISSLQPEDVATYFCQYNNWP YTFGAGTKLELK (서열번호 232)	KASQNKYL N (서열번호 233)	DTNSLT (서열번호 234)	QHYNN WPYT (서열번호 235)	마우스
B1.882	EVKLEESGGGLVQPGSLQLSCLASGF TFRNRYGMTWIRQAPGRGLEWVASI STGSYIYYADTMGRGFTISRDAKNAL YLRLTSLRSEDATLYYCTRQEGAAAYW GQGVMTVSS (서열번호 236)	NYGM T (서열 번호 237)	SISSTGSYI YYADTMR G (서열번호 282)	QEGAA (서열번호 238)	EIVMIQSPSSLSVSGDSVTITCRAS QDVGIYVNWYQQKPGKSPRRMI YRATNLADGVPSRFSRSGSDYS LTISSLESDVAAYHCLQYNYKPYT FGAGTKLELK (서열번호 239)	RASQDVGIYV N (서열번호 240)	RATNLAD (서열번호 241)	LQYNYK YT (서열번호 242)	마우스

[0121]

항제	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.892	EVKLEESGGGLVQPGGSMRLSCAASG FTTFDYFNMNWIROPKGAPEWLGFI RSKANGYTYEYNTSVKGRFTISRDN QNMNLYQMNLTREGEDATYYCARNY YFDYWGQGLTVTVSS (서열번호 243)	DFYM N (서열 번호 229)	LIRSKANG YTYEYNTS VKG (서열번호 244)	NYFYD (서열번호 245)	DVQMTQSPSNLAASPGESVSINC KASKSIYKYLAWYQQKPGKANKLL IYSGSTLQSGTPSRFSGSGSGTDFT LTIRNLEPEDFGLYCCQQHNEYPY TFGAGTKLELK (서열번호 246)	KASKSIYKYL (서열번호 247)	SGSTLQS (서열번호 248)	QQHNEY PYT (서열번호 249)	마우스
B1.896	EVKLEESGGGLVQPGSLKLSVCSGSGF TFNNYYMSWTRQAPGKLEWVASIT NSGGTTYPPGSKGRFTISRDAQNT LYLQMNLSRSEDATYYCTRAWGGS YLHWYDFWGPMTMTVSS (서열번호 250)	NYMS (서열 번호 44)	SITNSGGT TYPPGSK G (서열번호 251)	AWGGSY LHWYFD F (서열번호 252)	DIVMTQSPSLAVSAGETVTIKCKS SQSLLSYRNQKNYLAWYQQKPG QSPTLLIYWASTRQSGVPDRFIGS GSGTDFTLTISVQAEDLAIYYCQ QYYDTPYTFGAGTKLELK (서열번호 253)	KSSQSLLSRN QKNYLA (서열번호 254)	WASTRQ S (서열번호 255)	QQYYDT PYT (서열번호 256)	마우스
B1.898A	EVQILETGGGLVQPGSLKLSVCSGSGF TFKNSWMSWTRQAPGKLEWVASI TNSGGTTYPPDSVKGRFTISRDAQN TLYLQMNLSRSEDATYYCTRAWGG VYLHWYDFWGPMTMTVSS (서열번호 257)	NSWM S (서열 번호 258)	SITNSGGT TYPPDSVK G (서열번호 259)	AWGGVY LHWYFD F (서열번호 260)	DIVMTQSPSLAVSAGETVTIKCKS SQSLLSYRNQKNYLAWYQQKPG QSPTLLIYWASTRQSGVPDRFIGS GSGTDFTLTISVQAEDLAIYYCQ QYYDTPYTFGAGTKLELK (서열번호 253)	KSSQSLLSRN QKNYLA (서열번호 254)	WASTRQ S (서열번호 255)	QQYYDT PYT (서열번호 256)	마우스
B1.900	EVQILETGGGLVQPGSLKLSVCSGSGF TFKNSWMSWTRQAPGKLEWVASI TNSGGTTYPPDSVKGRFTISRDAQN TLYLQMNLSRSEDATYYCTRAWGG VYLHWYDFWGPMTMTVSS (서열번호 257)	NSWM S (SEQ ID NO :25 8)	SITNSGGT TYPPDSVK G (서열번호 259)	AWGGVY LHWYFD F (서열번호 260)	DIVMTQSPSLAVSAGETVTINCK SSQSLYSNGKNYLAWYQQKPG QSPKLIYWASARQSGVPDRFIGS GSGTDFTLTISVQAEDLAIYYCQ QYYDTPYTFGAGTKLEIK (서열번호 261)	KSSQSLLSGN QKNYLA (서열번호 262)	WASARQ S (서열번호 263)	QQYYDT PYT (서열번호 256)	마우스

[0122]

항체	중쇄 가변 영역	CDRH1	CDRH2	CDRH3	경쇄 가변 영역	CDRL1	CDRL2	CDRL3	종
B1.908	EVQLVESGGGLVQPGKSLKSCVASG FTFNYYWMTWIRQAPGKGLWVAS IINTGGSTYYPSVSKGRFTISRDNAST LYLQMNSLRSEDTATYYCTREWTVG DYWGQGVMTVSS (서열번호 264)	NYWM T (서열 번호 192)	SIINTGGST YYPDSVKG (서열번호 265)	EWTTVG DY (서열번호 266)	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCKTN QNVDDYGNYSYMHVYQQKPGQ QPKLLIYASNLASGIPARFSGRGS GTDFTLTIDPVEADDTATYYCQQS RNLRTFGGGTKLEK (서열번호 267)	KTNQNVDDY GNSYMH (서열번호 268)	LASNLAS (서열번호 269)	QQSRNL RT (서열번호 270)	마우스
B1.909A	EVQLVESGGGLVQPGKSLKSCVASG FTFNYYWMTWIRQAPGKGLWVAS IINTGGSTYYPSVSKGRFTISRDNAST LYLQMNSLRSEDTATYYCTREWTVG DYWGQGVMTVSS (서열번호 264)	NYWM T (서열 번호 192)	SIINTGGST YYPDSVKG (서열번호 265)	EWTTVG DY (서열번호 266)	DIWMTQSPALAVSLGQRATISCK TNQNVDDYGNYSYMHVYQQKPG QPKLLIYASNLASGIPARFSGRG SGDFTLTIDPVEADDTATYYCQ SRNLRTFGGGTKLEK (서열번호 271)	KTNQNVDDY GNSYMH (서열번호 268)	LASNLAS (서열번호 269)	QQSRNL RT (서열번호 270)	마우스
B1.912	EVQLVETGGGLVQPGKSLKSCVASG FTFNYYWMTWIRQAPGKGLWVAS SITNSGGTTYPSVSKGRFTISRDNAST NTLSLQMNSLRSEDTATYYCTRAWG AVYLHWFFDFWGPMTMTVSS (서열번호 272)	NYWM S (서열 번호 273)	SITNSGGT TYPPDSVK G (서열번호 259)	AWGAVY LHWFFD F (서열번호 274)	DIVMTQSPSSSLAVSAGETVTKCK SQSLLYSRNQKNYLAWYQQKPG QSPTLTIYWASTRQSGVDRFIGS GSGDFTLTISVQAEDLAIFYCQ QYYDTPYTFGAGTKLEK (서열번호 253)	KSSQSLYSRN QKNYLA (서열번호 254)	WASTRQ S (서열번호 255)	QQYYDT PYT (서열번호 256)	마우스
B1.915	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASG FTTFDFYMNWIRQAPGAPEWLGFI RNKHNGYTTEYNSSLGKGRFTISRDNAST QNMVYLQMNIIRAEATATYYCARGG TTGTDYWGQGVMTVSS (서열번호 275)	DFYM N (서열 번호 229)	FIRNKHNG YTTEYNSS LKG (서열번호 276)	GGTGT DY (서열번호 277)	DIQMTQSPFSLASVSGDRVTINCK ASQNIYKILNYYQQKLGAEAPKRLI YNTKSLQGTGIPSRFSGSGSDYTL TISLQPEDVATYFCQYNSWPYTL FGAGTKLEK (서열번호 278)	KASQNIYKILN (서열번호 279)	NTKSLQT (서열번호 280)	QQYNSW PYT (서열번호 281)	마우스

표 2에 열거된 항체는 마우스 또는 래트에서 생성되었다.

표 2에 열거된 항-MDR1 항체는 본 명세서에서 항-KPB1 또는 B1 항체로도 지칭되고 표 2에 열거된 항체 수로 나타낼 수 있는데, 여기서 그 수는 부가적으로 항체가 KPB1 또는 "B1"에 결합하는 것을 나타내는 접미사 B1(예컨대, B1-28 또는 B1.28 또는 KNJY-B1.28)을 포함할 수 있다.

몇몇 실시형태에서, 항체는 별개의 폴리펩타이드에 존재하는 VL 영역 및 VH 영역을 포함하고; 다른 실시형태에서, VL 영역과 VH 영역은 단일 폴리펩타이드 내에 함유된다.

본 개시내용의 항체는 인간화 경쇄, 인간화 중쇄, 또는 둘 다를 포함할 수 있다.

본 개시내용의 항체는 Ig 단량체, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, Fd 단편, scFv, scAb, dAb 및 Fv로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

소정의 양상에서, 본 발명의 항체는 표 2에 열거된 VH쇄의 HCDR을 포함하는 VH쇄 및 MRK16 항체, 15D3 항체 또는 UIC2 항체의 LCDR을 포함하는 VL쇄를 포함할 수 있다. MRK16 항체, 15D3 항체 및 UIC2 항체의 VL쇄 서열은 다음과 같다:

MRK16 VL쇄:

DVLMTQTPVSLSVSLGDAQSISCRSSQSIHVSTGNITYLEWYLQKPGQSPKLLIYKISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQASHFPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 283)

15D3 VL쇄:

DVLMTQTPLSLPVSLGDAQSISCRSSQSIHVSTGNITYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRLEAEDLGVYYCFQGSHPRT
FGGGTRLEIK(서열번호 284)

UIC2 VL쇄:

DVVMTQTPRSLPVSLGDAQSISCRSSQSLHNSGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHIPPW
TFGGGTKLDIK(서열번호 285)

소정의 양상에서, 대상 항체는 표 2에 열거된 VL쇄의 LCDR을 포함하는 VL쇄 및 MRK16 항체, 15D3 항체 또는 UIC2 항체의 HCDR을 포함하는 VH쇄를 포함할 수 있다. MRK16 항체, 15D3 항체 및 UIC2 항체의 VH쇄 서열은 다음과 같다:

MRK16 VH쇄:

- [0138] EVILVESGGGLVKPGSLKLSCAASGFTFSYTSWVRQTPEKRLWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTISRDNKNNLYLQMSSLRSEDTALYYCARYRYEAWFASWGQGLTVTVSA(서열번호 286)
- [0139] 15D3 VH쇄:
- [0140] EVKVVESGGVLVRPGSLKLSCAASGFTFSRYTSWVRQTPEKRLWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDTALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVTVSS(서열번호 287)
- [0141] UIC2 VH쇄:
- [0142] AVQLQQSGPELVKTGASVKISCKASGYFSNYYIHVVKQSHGKSLEWIGFISCYNGATFYNQKFKGKATFTVDTSSSTAYMKFNSLTFEDSAVYYCARLPQFGNFYPMDYWGQGSVTTVSS(서열번호 288)
- [0143] 소정의 항체에서, 전술한 항체는 단일특이적 2가 항체이다.
- [0144] 소정의 양상에서, 본 개시내용의 항체는 두 상이한 표적 단백질 상에 존재하는 적어도 2개의 상이한 에피토프에 결합 가능한 다중특이적이다. 다중특이적 항체에 의해 결합된, 상이한 표적 단백질, 따라서 상이한 에피토프의 수는, 다양할 수 있고, 2개(즉, 이중특이적), 3개(삼중특이적), 4개 이상일 수 있다.
- [0145] 소정의 양상에서, 본 개시내용의 항체는 적어도 2개의 상이한 에피토프에 결합 가능한 다중특이적이고, 여기서 에피토프 중 하나는 MDR1(예컨대, 인간 MDR1) 상에 있고, 다른 하나의 에피토프는 종양-연관 항원(TAA)이다. TAA는 암세포에서 과발현되는 것으로 알려진 임의의 항원일 수 있다. 예를 들어, TAA는 정상 세포에서 검출 가능한 수준으로 발현되지 않고 암 세포에서 발현되는 항원일 수 있으며, 여기서 정상 세포 및 암 세포는 동일한 세포 유형, 예를 들어, 상피 세포이다. 예를 들어, TAA는 돌연변이되지 않은 단백질의 아미노산 서열과 비교하여 암호화된 단백질의 아미노산 서열을 변화시키는 종양-특이적 돌연변이(들)로부터 발생한 종양 항원의 클래스인 신항원(neoantigen)일 수 있다. 다른 양상에서, TAA는 정상 세포에서 발현되지만 암 세포에서 더 높은 수준으로 발현되는 항원이다. TAA는 포유류 암세포의 세포 표면 상에서 발현될 수 있다. 소정의 양상에서, TAA는 CD47, Her2 또는 PDL1일 수 있다.
- [0146] 소정의 양상에서, 다중특이적 항체는, 항-MDR1 단일특이적 2가 항체와 투여된 경우의 화학요법제의 IC50과 비교해서 다중특이적 항체와 투여된 경우, 화학요법제 요법에 의한 치료에 대한 암세포의 감수성을 증가시켜 화학요법제의 IC50을 낮출 수 있다. IC50은 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 방법에 의해 측정될 수 있다. 화학요법제는 빈크리스틴일 수 있다. 암세포는 약물-내성 암세포인 N6/ADR일 수 있다. 소정의 양상에서, 본 개시내용의 다중특이적 항체는 화학요법제의 IC50을 5배 이상, 예컨대, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 또는 10배 이상만큼, 예컨대, 5 내지 10배만큼 낮출 수 있다.
- [0147] 소정의 양상에서, 다중특이적 항체는 화학요법제, 예컨대, 빈크리스틴의 투여의 부재 하에서도 생체내 세포 사멸 활성, 예컨대, 종양 용적의 저감을 가질 수 있다.
- [0148] 소정의 양상에서, 다중특이적 항체는 다제 내성 단백질 1(MDR1) 및 종양 연관 항원(TAA)에 결합하는 이중특이적 항체 분자일 수 있고, 이 항체 분자는 2개의 동일한 가변 경(VL)쇄, 제1 가변 중(VH)쇄 및 제2 VH쇄를 포함하되, VL쇄는 각각 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 제1 VH쇄는 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 제2 VH쇄는 TAA에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 그리고 제2 VH쇄는 경쇄 중 하나와 쌍을 이룰 때 TAA에 결합한다.
- [0149] 소정의 양상에서, 2개의 VL쇄의 항원-결합 부위는 표 2에 열거된 항체의 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3)을 포함한다. 소정의 양상에서, 2개의 VL쇄의 항원-결합 부위는, 하기 아미노산 서열을 갖는 VL쇄를 포함하는 항-MDR1 항체인 V6의 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3)을 포함한다:
- [0150] LWVPGSTGDVLMQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSLVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFS¹GV²PD³RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHP⁴PR⁵TFGGG⁶TKLEIK(서열번호 289). 소정의 양상에서, LCDR1은 아미노산 서열: RSSQSLVHSNGNTYLE(서열번호 290)를 포함하고; LCDR2는 아미노산 서열: KVSNRFS(서열번호 12)를 포함하고; 그리고 LCDR3은 아미노산 서열: FQGSHPRT(서열번호 42)를 포함한다.
- [0151] 소정의 양상에서, 제1 VH쇄의 항원-결합 부위는 표 2에 열거된 항체의 중쇄 CDR 1 내지 3(HCDR 1 내지 3)을 포함한다.
- [0152] 소정의 양상에서, 제1 VH쇄는 표 2에 열거된 항체 이외의 항-MDR1 항체의 HCDR 1 내지 3을 포함하되, 선택적으

로 제1 VH쇄는 표 2에 열거된 항체 이외의 항-MDR1 항체의 VH쇄의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0153] 소정의 양상에서, 항-MDR1 항체는 아미노산 서열:
- [0154] EVKVVESGGVLVRPGGSLKLSCAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGX²TYPPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDALYYCARYGA
GDAWFAYWGQGLTVTVSS(서열번호 291)를 갖는 VH쇄를 포함하되, X²는 N, Q 또는 S이고,
- [0155] AVQLQQSGPELVKTGASVKISCKASGYFSNYIHWVKQSHGKSLEWIGFISYNGATFYNQKFKGKATFTVDTSSSTAYMKFNSLTFEDSAVYYCARLPIQ
FGNFYPMQDYWGQGSVTTVSS(서열번호 288); 또는
- [0156] EVILVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGNTYPPDSVKGRFTISRDNAMNNLYLQMSSLRSEDALYYCARYRY
EAWFASWGQGLTVTVSA(서열번호 286).
- [0157] 소정의 양상에서, 항-MDR1 항체는 아미노산 서열:
- [0158] EVKVVESGGVLVRPGGSLKLSCAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGX²TYPPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDALYYCARYGA
GDAWFAYWGQGLTVTVSS(서열번호 292)를 갖는 VH쇄를 포함하되, X²는 N, Q 또는 S이고, 선택적으로 X²는 Q 또는 S
이다.
- [0159] VL쇄(들)는 표 2에 열거된 B1-28 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함할 수 있고, 선택적으로 VL쇄는 표 2에 열거된
B1-28 항체의 VL쇄의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0160] 소정의 양상에서, VL쇄는 표 2에 열거된 항체 이외의 항-MDR1 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함할 수 있고, 선택적
으로 가변 경쇄는 표 2에 열거된 항체 이외의 항체의 VL쇄의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0161] 소정의 양상에서, 항-MDR1 항체는 하기 경쇄 아미노산 서열을 포함한다:
- [0162] DVLMTQTPVSLSVSLGDQASISCRSSQSIHVSTGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKISNRFSGVPRDFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVIYCFQASHFPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 283);
- [0163] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIHVSTGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKISNRFSGVPRDFSGSGSGTDFTLKI SRLEAEDLGVIYCFQASHFPRT
FGGGTRLEIK(서열번호 284); 또는
- [0164] DVVMTQTPRSLPVSLGDQASISCRSSQSLHNSGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKISNRFSGVPRDFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVIYCFQASHFPRT
TFGGGTKLDIK(서열번호 285).
- [0165] 소정의 양상에서, 이중특이적 항체는 MDR1 및 TAA에 결합하고, 화학요법제의 IC50을 5배 이상만큼 낮추고, 공통
경쇄, 표 2에 열거된 VH쇄로부터의 HCDR을 포함하는 VH쇄 및 항-TAA 항체로부터의 HCDR을 포함하는 VH쇄를 포함
한다. 공통 경쇄는 표 2에 열거된 VL쇄(예컨대, VH HCDR이 유래되는 표 2에서의 항체의 VL)로부터 또는 또 다른
항-MDR1 항체, 예컨대, MRK16, 15D3 또는 UIC2로부터의 LCDR을 포함할 수 있다.
- [0166] 소정의 양상에서, 이중특이적 항체는 화학요법제에 의한 치료에 대한 암세포의 감수성을 증가시킬 수 있되, 여
기서 항체와 공동 투여되는 경우 화학요법제의 절반 최대 저해 농도(IC50)는 하기 서열을 갖는 VH쇄:
- [0167] EVKVVESGGVLVRPGGSLKLSCAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGNTYPPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDALYYCARYGAG
DAWFAYWGQGLTVTVSA(서열번호 293); 및
- [0168] 하기 서열을 갖는 VL쇄:
- [0169] DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIHVSTGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKISNRFSGVPRDFSGSGSGTDFTLKI SRLEAEDLGVIYCFQASHFPRT
FGGGTRLEIK(서열번호 284)를 포함하는 항-MDR1 항체가 투여된 경우의 화학요법제의 IC50보다 적어도 5배 미만
(예컨대, 6배 미만, 10배 미만, 15배 미만 또는 20배 미만)이다.
- [0170] 소정의 양상에서, 제2 VH쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하는, 항-CD47 항체인 5F9의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을
포함한다:
- [0171] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNYNMHWVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDATVYYCARGGYR
AMDYWGQGLTVTVSS(서열번호 294).
- [0172] 소정의 양상에서, 제2 VH쇄는 하기 아미노산 서열을 포함하는, 항-CD47 항체인 B6H12의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을
포함한다:

- [0173] EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSGYGMSWVRQTPDKRLEWVATITSGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQIDSLKSEDTAIYFCARSLAG
NAMDYWGQGTSTVTVSS(서열번호 295).
- [0174] B6H12 항체는 인간 CD47에 결합하고 하기 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함하는 무린 항체이다:
- [0175] DIVMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQTISDYLHWYQQKSHPRLLIKFAQSISGIPSRFSGSGSGDFTLSINSVEPEDVGVIYCCQNGHGFPRTFGGGT
KLEIK(서열번호 296).
- [0176] B6H12 항체의 인간화 버전은 하기에 제시된 바와 같은 VH 영역 및 VL 영역을 갖는다:
- [0177] B6H12 인간화 VH 서열:
- [0178] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAASGFTFSGYGMSWVRQAPGKGLEWVATITSGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLAG
NAMDYWGQGTMTVTVSS(서열번호 297)
- [0179] HCDR1 내지 3은 밀줄쳐 있고 볼드체이다.
- [0180] B6H12 인간화 VL 서열:
- [0181] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQTISDYLHWYQQKPGAPRLLIKFAQSISGIPARFSGSGSGDFTLTSSLEPEDFAVYYCQNGHGFPRTFGGGT
KLEIK(서열번호 298).
- [0182] LCDR1 내지 3은 밀줄쳐 있고 볼드체이다.
- [0183] 소정의 양상에서, 이중특이적 항체는 MDR1 및 TAA에 결합하고, 화학요법제의 IC50을 5배 이상만큼 낮추고, 표 2
에 열거된 VL쇄로부터의 LCDR을 포함하는 공통 경쇄, 또 다른 항-MDR1 항체, 예컨대, MRK16, 15D3 또는 UIC2로
부터의 HCDR을 포함하는 VH쇄 또는 표 2에 열거된 VH쇄(예컨대, VL LCDR이 유래되는 표 2로부터의 항체의 VH)
및 항-TAA 항체로부터의 HCDR을 포함하는 VH쇄를 포함한다. 항-TAA 항체는 항-CD47 항체, 예컨대, 무린 항체
5F9 또는 무린 항체 B6H13, 또는 이의 인간화 버전일 수 있다. 예를 들어, 이중특이적 항체는 하기를 포함한다:
- [0184] 항-CD47 항체인 5F9의 VH 영역의 HCDR1 내지 3, 여기서 VH 영역은 아미노산 서열:
- [0185] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNINMHWVRQAPGQRLEWMTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGGR
AMDYWGQGTILVTVSS(서열번호 294)을 포함함; 또는
- [0186] 항-CD47 항체인 B6H12의 VH 영역의 HCDR1 내지 3, 여기서 VH 영역은 아미노산 서열:
- [0187] EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSGYGMSWVRQTPDKRLEWVATITSGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQIDSLKSEDTAIYFCARSLAG
NAMDYWGQGTSTVTVSS(서열번호 295)를 포함함. 소정의 실시형태에서, B6H12 항체의 VH 영역은 서열: GYGMS(서열번
호 379)를 포함하는 HCDR1; 서열: TITSGGTYTYYPDSVKG(서열번호 299)를 포함하는 HCDR2; 및 서열: SLAGNAMDY(서
열번호 300)를 포함하는 HCDR3을 포함한다.
- [0188] 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 항-CD47 마우스 항체 B6H12 또는 이의 인간화 버전의 VH 영역을 포함
하되, 여기서 B6H12 항체의 VH 영역은 하기 아미노산 서열을 포함한다:
- [0189] EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSGYGMSWVRQTPDKRLEWVATITSGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQIDSLKSEDTAIYFCARSLAG
NAMDYWGQGTSTVTVSS(서열번호 295).
- [0190] 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 항-CD47 마우스 항체 B6H12의 인간화 버전의 VH 영역을 포함하되, 여
기서 VH 영역은 하기 아미노산 서열을 포함한다:
- [0191] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAASGFTFSGYGMSWVRQAPGKGLEWVATITSGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLAG
NAMDYWGQGTMTVTVSS(서열번호 297).
- [0192] 소정의 양상에서, 이중특이적 항체는 VH 영역을 갖는 항-MDR1 항체로부터의 VH 영역의 HCDR을 포함하는 MDR1 결
합 도메인:
- [0193] EVKVVESGGVLVRPGGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPDKRLEWVATISSGGGNTIYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDVAVYYCARYGAG
DAWFAYWGQGTILVTVSA(서열번호 293); 및 TAA-결합 도메인을 포함하되, 여기서 선택적으로 TAA-결합 도메인은 하기
VH 영역을 갖는 항-CD47 항체로부터의 VH 영역의 HCDR을 포함하는 CD47-결합 도메인:
- [0194] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNINMHWVRQAPGQRLEWMTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGGGR
AMDYWGQGTILVTVSS(서열번호 294); 및

- [0195] 표 2에 열거된 VL쇄로부터의 LCDR을 포함하는, 예컨대, 항체 B1-28, B1-178, B1-28, B1-184, B1-188, B1-193B, B1-197, B1-198, B1-201, B1-207, B1-223, B1-85, B1-99, B1-27, B1-39, 또는 B1-30의 VL쇄로부터의 LCDR을 포함하는 공통 경쇄를 포함한다.
- [0196] 소정의 양상에서, 이중특이적 항체는 다음 HCDR 서열을 갖는 항-MDR1 항체로부터의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3: HCDR1: RYTMS(서열번호 301), HCDR2: TISSGGGNTYYPDSVKG(서열번호 302), TISSGGGQTYYPDSVKG(서열번호 303), 또는 TISSGGGSTYYPDSVKG(서열번호 304) 및 HCDR3: YGAGDAWFAY(서열번호 305); 다음 HCDR 서열을 갖는 항-CD47 항체로부터의 VH 영역의 HCDR: HCDR1: NYNMH(서열번호 306), HCDR2: TIYPGNDDTSYNQKFKD(서열번호 307) 및 HCDR3: GGYRAMDY(서열번호 308)을 포함할 수 있고; 그리고 공통 경쇄는 항-MDR1 항체 B1-28의 VL 영역의 LCDR을 포함한다. 소정의 양상에서, LCDR 서열은 LCDR1: RSSQNIHVSTGNTYLD(서열번호 11), LCDR2: KVSNRFS(서열번호 12) 및 LCDR3: FQGSHIPRT(서열번호 13)이다.
- [0197] 달리 특정되지 않는 한, CDR은 Kabat 명명법에 따라 정의된다.
- [0198] 소정의 양상에서, 이중특이적 항체 분자의 제1 VH쇄는 EVKVVESGGVLVRPGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGX²TYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDTALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVTVSS(서열번호 291)를 포함하는 아미노산 서열을 포함하되, 여기서 X²는 N, Q 또는 S이고; 제2 VH쇄는 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYFTFTNYNMHWVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGLTVTVSS(서열번호 294)를 포함하고 그리고/또는 2개의 VL쇄는 표 2에 열거된 B1-28 항체의 VL쇄를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0199] 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 B1.188의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄, 항-MDR1 항체인 MRK16의 VL쇄로부터의 LCDR1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄, 및 항-CD47 항체인 5F9로부터의 HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄를 포함한다. B1.188의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3, MRK16의 VL쇄로부터의 LCDR1 내지 3, 및 5F9의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3은 표 5에 열거되어 있다. 소정의 실시형태에서, the 이중특이적 항체는 B1.188의 VH쇄, 공통 경쇄로서의 MRK16의 VL쇄, 및 5F9의 VH쇄를 포함한다.
- [0200] 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 B1.261의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄, 항-MDR1 항체인 MRK16의 VL쇄로부터의 LCDR1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄, 및 항-CD47 항체인 5F9의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄를 포함한다. B1.261의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3, MRK16의 VL쇄로부터의 LCDR1 내지 3, 및 5F9의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3은 표 5에 열거되어 있다. 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 B1.261의 VH쇄, 공통 경쇄로서의 MRK16의 VL쇄, 및 5F9의 VH쇄를 포함한다.
- [0201] 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 B1.129의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄, 항-MDR1 항체인 MRK16의 VL쇄로부터의 LCDR1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄, 및 항-CD47 항체인 5F9의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄를 포함한다. B1.129의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3, MRK16의 VL쇄로부터의 LCDR1 내지 3, 및 5F9의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3은 표 5에 열거되어 있다. 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 B1.129의 VH쇄, 공통 경쇄로서의 MRK16의 VL쇄, 및 5F9의 VH쇄를 포함한다.
- [0202] 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 B1.225의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄, 항-MDR1 항체인 MRK16의 VL쇄로부터의 LCDR1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄, 및 항-CD47 항체인 5F9의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄를 포함한다. B1.225의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3, MRK16의 VL쇄로부터의 LCDR1 내지 3, 및 5F9의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3은 표 5에 열거되어 있다. 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 B1.225의 VH쇄, 공통 경쇄로서의 MRK16의 VL쇄, 및 5F9의 VH쇄를 포함한다.
- [0203] 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 B1.223의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄, 항-MDR1 항체인 MRK16의 VL쇄로부터의 LCDR1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄, 및 항-CD47 항체인 5F9의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄를 포함한다. B1.223의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3, MRK16의 VL쇄로부터의 LCDR1 내지 3, 및 5F9의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3은 표 5에 열거되어 있다. 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 B1.223의 VH쇄, 공통 경쇄로서의 MRK16의 VL쇄, 및 5F9의 VH쇄를 포함한다.
- [0204] 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 B1.28의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄, B1.28의 VL쇄로부터의 LCDR1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄, 및 항-CD47 항체인 5F9의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3을 포함하는 VH쇄를 포함한다. B1.28의 VH쇄로부터의 HCDR1 내지 3, B1.28의 VL쇄로부터의 LCDR1 내지 3, 및 5F9의 VH쇄로

부터의 HCDR1 내지 3은 표 5에 열거되어 있다. 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항체는 B1.28의 VH쇄, 공통 경쇄로서의 B1.28의 VL쇄, 및 5F9의 VH쇄를 포함한다. 소정의 실시형태에서, B1.28의 VH쇄, B1.28의 VL쇄 및 5F9의 VH쇄는 인간화될 수 있고 표 5에 열거된 서열을 갖는다.

- [0205] 소정의 경우에, 본 개시내용의 제1 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체는 다음 서열을 포함한다:
- [0206] 15D3 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제1 VH쇄 및;
- [0207] 5F9 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제2 VH쇄; 및
- [0208] B1.27 항체의 VL쇄, B1.VL6.CDR3mod 항체, B1.225v1 항체 또는 B1.89v 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄. B1.VL6.CDR3mod 항체, B1.225v1 항체 및 B1.89v 항체의 VL쇄뿐만 아니라 LCDR 1 내지 3의 서열은 표 5에 제시되어 있다.
- [0209] 소정의 경우에, 본 개시내용의 제2 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체는 다음 서열을 포함한다:
- [0210] B1.188 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제1 VH쇄 및;
- [0211] 5F9 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제2 VH쇄; 및
- [0212] MRK16 항체의 VL쇄의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄.
- [0213] 소정의 경우에, 본 개시내용의 제3 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체는 다음 서열을 포함한다:
- [0214] B1.225 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제1 VH쇄 및;
- [0215] 5F9 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제2 VH쇄; 및
- [0216] MRK16 항체의 VL쇄의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄.
- [0217] 소정의 경우에, 본 개시내용의 제4 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체는 다음 서열을 포함한다:
- [0218] B1.28 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제1 VH쇄 및;
- [0219] 5F9 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제2 VH쇄; 및
- [0220] B1.28 항체의 VL쇄의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄.
- [0221] 소정의 경우에, 제1 VH쇄는 B1.28의 인간화 VH쇄에 대한 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0222] 소정의 경우에, 본 개시내용의 제5 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체는 다음 서열을 포함한다:
- [0223] B1.261 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제1 VH쇄 및;
- [0224] 5F9 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제2 VH쇄; 및
- [0225] MRK16 항체의 VL쇄의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄.
- [0226] 소정의 경우에, 제1 VH쇄는 B1.261 항체의 인간화 VH쇄일 수 있다. 소정의 경우에, 인간화 버전은 B1.261 VH4 항체의 VH의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 소정의 경우에, 공통 VL쇄는 MRK16 항체의 인간화 VL쇄일 수 있다.
- [0227] 소정의 경우에, 본 개시내용의 제6 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체는 다음 서열을 포함한다:
- [0228] B1.261 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제1 VH쇄 및;
- [0229] 5F9 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제2 VH쇄; 및
- [0230] B1.261 항체의 VL쇄의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄.
- [0231] 소정의 경우에, 제1 VH쇄는 B1.261 항체의 인간화 VH쇄일 수 있다. 소정의 경우에, 인간화 버전은 B1.261 VH4 항체의 VH의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 소정의 경우에, 공통 VL쇄는 B1.261 항체의 인간화 VL쇄일 수 있다. 소정의 경우에, 인간화 버전은 B1.261 VH4 항체의 VL의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0232] 다음의 이중특이적 항체는 인간 및 시노물구스 CD47에 대한 그리고 세포 표면 15D3DD KT14KK B1.28.huL2 LC; 15D3DD KT14KK B1VL6/CDR3v2 LC; 15D3DD KT14KK MRK16v5 LC; 및 15D3DD KT14KK B1.89v1 LC 상의 인간 ABCB1에 대한 결합에 특히 유용할 수 있다(도 17a 내지 도 17b 참조). 이들 항체의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 다

음과 같다:

[0233] 15D3DD 중쇄:

EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYTMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGG
NTYYPDSVKGRFTVSRDNSKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 309)

[0235] KT14KK 중쇄:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTNYMHVWRQAPGQRLEWMGTIYPGN
DDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGLTVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLSKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPG (서열번호 310)

[0237] VH 영역은 위에서 제시된 중쇄 서열에서 볼드체로 표시되어 있다. HCDR은 이탤릭체이고 밑줄쳐 있다. 본 발명에 의해 포괄되는 이중특이적 항체는 이들 중쇄 또는 이들 중쇄에 존재하는 HCDR만 또는 VH쇄만 포함할 수 있다.

[0238] B1.28.huL2 공통 경쇄:

DVVLTSQSPSLPVTGPASISCRSSQNIVHSTGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPRTFGGGTKLEIK (서열번호 21)

[0240] B1VL6/CDR3v2 공통 경쇄:

DIVMTQSPLSLPVSLGDPASISCRSSQSLVHSNGNTYLEYYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGSHPRTFGGGTKLEIK (서열번호 311)

[0242] MRK16v5 LC 공통 경쇄:

DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSIVYSNGNTYLEWYQQKPGQPRLIYKISNRFSGVP
DRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQASHFPRTFGGGTKLEIK (서열번호 312)

[0244] B1.89v1 공통 경쇄:

DVLMTQTPLSLPVSLGDAQSISCRSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSKRFSGVP
DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQASHFPRTFGGGTKLEIK (서열번호 313)

[0246] LCDR는 볼드체이다. 본 발명에 의해 망라되는 이중특이적 항체는 위에서 제시된 바와 같은 15D3DD 중쇄 및 KT14 중쇄 또는 HCDR 또는 이의 VH쇄와 조합하여 이들 공통 경쇄 중 하나를 포함할 수 있다.

[0247] 소정의 경우에, TAA는 Her2 또는 PD-L1이다.

[0248] 항-MDR1 및 항-PD-L1 이중특이적 항체

[0249] 소정의 양상에서, TAA는 예정사-리간드 1(Programmed death-ligand 1: PD-L1)일 수 있다. PD-L1은 분화 274의 클러스터(CD274) 또는 B7 상동체 1(B7-H1)로도 알려져 있다. 소정의 양상에서, MDR1 및 PD-L1에 결합하는 이중 특이적 항체 분자는 선행하는 부문에 기재된 바와 같은 공통 경쇄 및 제1 VH쇄를 포함하고, 제2 VH쇄는 다음 아미노산 서열을 포함하는 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함한다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWWAWISPYGG
STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLTIVSS
(서열번호 314)

[0250]

[0251] Kabat 명명법에 따라 정의된 HCDR 1 내지 3은 다음과 같다:

[0252] HCDR1: DSWIH(서열번호 315)

[0253] HCDR2: WISPYGGSTYYADSVKG(서열번호 316)

[0254] HCDR3: RHWPGGFDY(서열번호 317)

[0255] MDR1 및 PD-L1에 결합하는 이종특이적 항체의 제2 VH쇄는 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 가질 수 있다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWWAWISPYGG
STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLTIVSS
(서열번호 314)

[0256]

[0257] MDR1 및 PD-L1에 결합하는 이종특이적 항체의 제2 VH쇄는 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 가진 중쇄에 존재할 수 있다:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQAPGKGLEWWAWISPYGG
STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLTIVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 318)

[0258]

[0259] 소정의 경우에, 본 개시내용의 항-MDR1 및 항-PDL1 이종특이적 항체는 다음 서열을 포함한다:

[0260] B1.261 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제1 VH쇄;

[0261] 아테졸리주맙 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제2 VH쇄; 및

[0262] B1.261 항체 또는 MRK16 항체의 VL쇄의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄.

[0263] 소정의 경우에, 항-MDR1 및 항-PD-L1 이종특이적 항체의 제1 VH쇄는 인간화되고 하기 아미노산 서열을 포함한다:

[0264] B1.261.huH1(VH4):

EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWRQPPGKGLEWLVVIWSDGST
TYNSALKSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARHGRWLLQRGGAMDYWGQGTMTV
VSS (서열번호 126)

[0265]

[0266] B1.261.huH2(VH3):

EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWRQPPGKGLEWLVVIWSDGST
TYNSALKSRLTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARHGRWLLQRGGAMDYWGQGTMTV
TVSS (서열번호 129)

[0267]

[0268] 소정의 경우에, 항-MDR1 및 항-PDL1 이종특이적 항체의 공통 VL쇄는 인간화되고 하기 아미노산 서열을 포함한다:

DVQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQNVGSYIAWYQQKPGKSPKALIY**SAS**YRSSGVPSRFS
GSGAGTDFLTISLQPEDFATYFCQQYNSYPLTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 319)

[0269]

[0270]

항-MDR1 및 항-HER2 이중특이적 항체

[0271]

소정의 양상에서, TAA는 HER2일 수 있다. Erb-B2 수용체 티로신 키나제 2 또는 HER2는 수용체 티로신 키나제의 상피성장인자(EGF) 수용체 패밀리의 구성원이다. HER2 단백질은 그 자체의 리간드 결합 도메인을 갖지 않고, 따라서 성장 인자를 결합할 수 있다. 그러나, 이것은 다른 리간드-결합 EGF 수용체 패밀리의 구성원에 타이트하게 결합하여 이형이량체를 형성하고, 리간드 결합을 안정화시키고, 하류 신호전달 경로의 키나제-매개 활성화를 증대시킨다. HER2를 암호화하는 유전자의 증폭 및/또는 과발현은 유방 종양 및 난소 종양을 비롯한 많은 암에서 보고되었다.

[0272]

소정의 양상에서, MDR1 및 HER2에 결합하는 이중특이적 항체 분자는 선행하는 단락에 기재된 바와 같은 공통 경쇄 및 제1 VH쇄를 포함하고 제2 VH쇄는 트라스트주맵 또는 퍼투주맵과 같은 항-Her2 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함한다.

[0273]

트라스트주맵 중쇄 서열:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWWRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT
RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 320)

[0274]

[0275]

VH 영역은 밀줄쳐 있다.

[0276]

Kabat 명명법에 따라 정의된 HCDR 1 내지 3은 다음과 같다:

[0277]

HCDR1: GFNIKDT(서열번호 321)

[0278]

HCDR2: YPTNGY(서열번호 322)

[0279]

HCDR3: WGGDGFYAMDY(서열번호 323)

[0280]

MDR1 및 HER2에 결합하는 이중특이적 항체의 제2 VH쇄는 트라스트주맵의 VH쇄또는 트라스트주맵의 중쇄의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0281]

퍼투주맵 중쇄 서열:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTEMDWWRQAPGKGLEWVADVPNSG
GSIIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGLTVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPG (서열번호 324)

[0282]

[0283]

VH 영역은 밀줄쳐 있다.

[0284]

Kabat 명명법에 따라 정의된 HCDR 1 내지 3은 다음과 같다:

- [0285] HCDR1: GFTFTDY(서열번호 325)
- [0286] HCDR2: NPNSGG(서열번호 326)
- [0287] HCDR3: NLGPSFYFDY(서열번호 327)
- [0288] MDR1 및 HER2에 결합하는 이중특이적 항체의 제2 VH쇄는 퍼투주맵의 VH쇄 또는 퍼투주맵의 중쇄의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 가질 수 있다.
- [0289] 소정의 경우에, 본 개시내용의 제1 항-MDR1 및 항-HER2 이중특이적 항체는 다음 서열을 포함한다:
- [0290] B1.129 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제1 VH쇄;
- [0291] 퍼투주맵 또는 퍼투주맵 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제2 VH쇄; 및
- [0292] B1.129 항체의 VL쇄의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄.
- [0293] 소정의 경우에, 본 개시내용의 제2 항-MDR1 및 항-HER2 이중특이적 항체는 다음 서열을 포함한다:
- [0294] B1.188 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제1 VH쇄;
- [0295] 퍼투주맵 또는 퍼투주맵 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제2 VH쇄; 및
- [0296] B1.188 항체 또는 MRK16 항체의 VL쇄의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄.
- [0297] 소정의 경우에, 본 개시내용의 제3 항-MDR1 및 항-HER2 이중특이적 항체는 다음 서열을 포함한다:
- [0298] B1.261 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제1 VH쇄;
- [0299] 퍼투주맵 또는 퍼투주맵 항체의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하는 제2 VH쇄; 및
- [0300] B1.261 항체 또는 MRK16 항체의 VL쇄의 LCDR 1 내지 3을 포함하는 공통 VL쇄.
- [0301] 소정의 경우에, 항-MDR1 및 항-PDL1 이중특이적 항체의 제1 VH쇄는 인간화되고 하기 아미노산 서열을 포함한다:
- [0302] B1.261.huH1(VH4):
- EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWRQPPGKGLEWLVIWSDGST
 TYNALKSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARHGRWLLQRGGAMDYWGQGTMTV
 VSS (서열번호 126)
- [0303]
- [0304] B1.261.huH2(VH3):
- EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWRQPPGKGLEWLVIWSDGST
 TYNALKSRLTISKDNSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYYCARHGRWLLQRGGAMDYWGQGTMTV
 TVSS (서열번호 129)
- [0305]
- [0306] 소정의 경우에, 항-MDR1 및 항-PDL1 이중특이적 항체의 공통 VL쇄는 인간화되고 하기 아미노산 서열을 포함한다:
- DVQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQNVGSYIAWYQQKPGKSPKALIYSASYSRSGVPSRFS
 GSGAGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYNSYPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
 TASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKV
 YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 319)
- [0307]
- [0308] 본 명세서의 어디엔가에 기재된 바와 같이, VL쇄, 제1 VH쇄 및 제2 VH 중 적어도 1개, 2개 또는 전부는 인간화될 수 있다. 또한, VH쇄의 Fc 영역은 제1 VH쇄와 제2 VH쇄 사이에서 이형이량체화를 증가시키기 위한 치환을 포함할 수 있다. 소정의 양상에서, 제1 중쇄는 인간화될 수 있고 하전된 쌍 치환 K392D 및 K409D를 포함할 수 있고, 제2 중쇄는 하전된 쌍 치환 E356K 및 D399K를 포함할 수 있다.
- [0309] 소정의 실시형태에서, VH 및 VL쇄 중 하나 이상은, 예컨대, 적어도 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 인간 항체로부터의 프레임워크 영역으로 대체함으로써, 인간화될 수 있다.
- [0310] 소정의 양상에서, 이중특이적 항체는 MDR1 및 종양-연관 항원 둘 다를 발현하는 암세포에 특이적으로 결합한다.

소정의 양상에서, 이중특이적 항체는, MDR1 또는 종양-연관 항원을 발현하는 세포에 대한 결합에 비해서, MDR1 과 종양-연관 항원을 둘 다 발현하는 암세포에 우선적으로 결합한다.

[0311] 소정의 양상에서, 이중특이적 항체는 MDR1과 종양-연관 항원을 둘 다 발현하는 암세포에 결합하지만, MDR1 또는 관련 종양-연관 항원의 낮은 또는 검출 불가능한 발현을 나타내는 정상 세포에 (또는 이에 대한 상당히 낮은 친화도로) 결합하지 않는다. 즉, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 MDR1과 TAA를 둘 다 발현하지 않는 세포에 결합하지 않는다.

[0312] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 다중특이적 항체는 공통 경쇄를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "공통 경쇄"는 일반적으로 동일한 경쇄의 2개의 카피의 사용, 및 다중특이적 항체로의 이들의 통합을 나타낸다. 바꿔 말하면, 조립된 다중특이적 항체에서 경쇄는 MDR1-특이적 중쇄와 회합할 것이고, 동일한 경쇄의 제2 카피는 암-연관 항원-특이적 중쇄와 회합할 것이다. 소정의 양상에서, 공통 경쇄는 표 2에 열거된 VL쇄의 LCDR을 포함할 수 있다. VH쇄는 표 2에 열거된 VH쇄의 HCDR을 포함할 수 있다.

[0313] 본 개시내용에 의해 포괄되는 이중특이적 항체는 MDR-1 및 CD47에 결합하는 이중특이적 항체를 포함하지 않고 15D3 항체의 VH쇄로부터의 HCDR; 5F9 항체의 VH쇄로부터의 HCDR; 및 MRK16 항체의 VL쇄로부터의 LCDR을 포함한다. 구체적으로, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 다음의 조합을 포함하지 않는다:

[0314] 하기 VH 서열에 존재하는 HCDR을 갖는 VH쇄: EVKVVESGGVLVRPGSLKLSCAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGNTIYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDTALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVTSA(서열번호 293);

[0315] 하기 VH 서열에 존재하는 HCDR을 갖는 VH쇄: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNINMHVVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGGRAMDYWGQGLTVTVSS(서열번호 294);

[0316] 및 하기 VL 서열에 존재하는 LCDR을 갖는 공통 가변 경쇄: DVLMTQTPVSLSVSLGDAQSISCRSSQSIHVSTGNITYLEWYLQKPGQSPKLLIYKISNRFSGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEADLGVIYFCQASHFPRTFGGGTKLEIK(서열번호 283).

[0317] 구체적으로, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 다음의 조합을 포함하지 않는다:

[0318] 다음 HCDR 서열을 갖는 항-MDR1 항체로부터의 VH 영역의 HCDR: HCDR1: RYTMS(서열번호 301), HCDR2: TISSGGGNTIYPDSVKG(서열번호 302) 및 HCDR3: YGAGDAWFAY(서열번호 305);

[0319] 다음 HCDR 서열을 갖는 항-CD47 항체로부터의 VH 영역의 HCDR: HCDR1: NYNMH(서열번호 306), HCDR2: TIYPGNDDTSYNQKFKD(서열번호 307) 및 HCDR3: GGYRAMDY(서열번호 308);

[0320] 및 다음 LCDR 서열을 갖는 항-MDR1 항체의 LCDR을 갖는 공통 경쇄: LCDR1: RSSQSIHVSTGNITYLE(서열번호 25), LCDR2: KISNRF(서열번호 328) 및 LCDR3: FQASHFPRT(서열번호 329).

[0321] 세포 표면 상의 MDR1 및 CD47에 결합하는 소정의 이중특이적 항체는, 공통 경쇄로서, 항-MDR1 항체인 V6의 VL쇄의 LCDR1 내지 3을 포함할 수 있고, 항-MDR1 항체 B1.28, B1.30, B1.89, B1.129, B1.225, B1.261, 15D3 또는 MRK16의 VH쇄의 HCDR1 내지 3 및 5F9 항체 또는 the B6H12 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3을 포함할 수 있다. 세포 표면 상의 MDR1 및 CD47에 결합하는 소정의 이중특이적 항체는 공통 경쇄 또는 이의 인간화 버전으로서 항-MDR1 항체인 V6의 VL쇄를 포함할 수 있고, 그리고 항-MDR1 항체인 항-MDR1 항체 B1.28, B1.30, B1.89, B1.129, B1.225, B1.261, 15D3, 또는 MRK16 또는 이의 인간화 버전의 VH쇄 및 5F9 항체의 VH쇄 또는 B6H12 항체의 VH쇄 또는 B6H12 항체 또는 5F9 항체의 인간화 버전의 VH쇄를 포함할 수 있다.

[0322] 몇몇 실시형태에서, 대상 항체는 재조합 또는 변형된 항체, 예를 들어, 키메라, 인간화된, 탈면역화된 또는 시험관내에서 생성된 항체이다. 용어 "재조합" 또는 "변형된" 항체는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성, 또는 단리된 모든 항체, 예컨대 (i) 숙주 세포로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체; (ii) 재조합 조합적 항체 라이브러리로부터 단리된 항체; (iii) 인간 면역글로불린 유전자에 대해 유전자 이식된 동물 (예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체; 또는 (iv) 다른 DNA 서열로의 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱(splicing)을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성, 또는 단리된 항체를 포함하도록 의도된다. 이러한 재조합 항체는 인간화된, CDR 이식된, 키메라, 탈면역화된, 및 시험관내에서 생성된 항체를 포함하고; 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 불변 영역을 선택적으로

포함할 수 있다.

[0323] 변형된 항체는 변형된 도메인을 포함할 수 있으며, 예컨대 임의의 항체 도메인은 자연 발생한 형태로부터 변형될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 변형된 항체는 변형된 중쇄를 포함할 수 있으며, 변형된 Fc 도메인을 포함하고, 변형된 CH2 및/또는 변형된 CH3 도메인을 포함한다. 몇몇 경우에, 변형된 Fc 도메인은 정전기 스티어링(electrostatic steering) 효과를 이용할 수 있는데, 이것은, 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 문헌 [Gunasekaran et al, (2010) Journal of Biological Chemistry 285, 19637-19646](그 개시내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용됨)에서 기재된 절차를 사용하는 것을 포함한다. 몇몇 경우에, 이중특이적 항체는 CH3 도메인에서 전하 쌍 치환을 통해 조립되는데, 이것은, 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 하나의 중쇄가 K392D 및 K409D 치환을 함유하도록 변형되고 다른 중쇄는 E356K 및 D399K 치환을 함유하도록 변형된다. 전하 쌍 치환된 사슬은 우선적으로 서로 이형이량체를 형성할 수 있다. 아미노산 치환의 넘버링은 Ig HC에 대해 EU 넘버링 체계를 따른다.

[0324] 몇몇 경우에, 본 발명의 항체는 전하 쌍 치환을 포함한다. 몇몇 경우에, 본 발명의 항체는 전하 쌍 치환을 포함하지 않는다. 몇몇 경우에, 원하는 사슬의 우선적인 이형이량체 형성을 촉진하는 대안의 수단이 이용될 수 있다.

[0325] 몇몇 경우에, 변형된 중쇄는 낚-인투-홀(knob-into-hole) 변형을 포함할 수 있다. "낚-인투-홀" 아미노산 변형은 이중특이적 IgG 항체를 포함하는 다중-특이적 항체의 생산시, 중쇄의 이형이량체화에 사용되는, 항체 조작에서 합리적인 디자인 전략이다. 예를 들어, 상이한 특이성의 2개의 단일클론 항체로부터 만들어진 이중특이적 항체로 낚-인투-홀 전략을 통합시키는데 있어서, 아미노산 변화는 단일클론 항체 1(mAb1)의 중쇄의 CH3 상의 "낚" 및 단일클론 항체 2(mAb2)의 중쇄의 CH3 상의 "홀"을 생성하기 위해 조작된다. 낚은 큰 아미노산, 예를 들어, 티로신(Y)으로 나타낼 수 있는 반면, 홀은 작은 아미노산, 예컨대, 트레오닌(T)으로 나타낼 수 있다. 예를 들어, 낚-인투-홀 쌍 변형은 제1 CH3 도메인에서 T22Y 치환 및 파트너 CH3 도메인에서 Y86T 치환을 생성할 수 있다. 낚-인투-홀 변형의 예는 문헌[Carter, J. Immunol. Methods, 248(1-2):7-15 (2001); Ridgway, J. B. et al. Protein Eng. 9(7):617-2 (1996); 및 Merchant, A. M. et al. Nat. Biotechnol. 16(7):677-81 (1998)](그 개시내용은 전문이 본 명세서에 포함됨)에 기재되어 있다. 쌍 형성된 낚-인투-홀 변형된 도메인으로부터 생성된 항체에서 이중특이적 이형이량체는 일반적으로 주요 분획을 나타낼 것이다.

[0326] 위에서 언급된 바와 같이, 대상 항-MDR1 항체는 MDR1의 하나 이상의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 따라서, 에피토프는 MDR1 에피토프이다. 항-MDR1 항체에 의해 결합된 MDR1 에피토프의 크기는 달라질 수 있는데, 예컨대 MDR1 에피토프는, 3 aa 이상 내지 12 aa 이하의 범위에 있을 수 있는, 예를 들어, 제한되는 것은 아니지만, 예컨대, 4 aa, 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa, 10 aa, 11 aa, 12 aa, 4 aa 내지 10 aa, 5 aa 내지 10 aa, 6 aa 내지 10 aa, 4 aa 내지 8 aa, 5 aa 내지 8 aa, 6 aa 내지 8 aa 등의 MDR1 서열의 인접한 신장부를 가진 폴리펩타이드에 의해 형성된다.

[0327] 몇몇 실시형태에서, MDR1 에피토프는, MDR1 서열의 인접한 신장부, 제한되는 것은 아니지만, 예컨대, 인간 MDR1 서열:

[0328] MDLEGDRNGGAKKKNFKLNKSEKDKKEKKPTVSFMSFRYSNWLDKLYMVVGTLAIIHGA
GLPLMMLVFGEMTDIFANAGNLEDLMSNITNRSDINDTGFFMNLEEDMTRYAYYYSGIGAGVLV
AAYIQVSFWCLAAGRQIHKIRKQFFHAIMRQEIGWFDVHDVGELNTRLTDDVSKINEGIGDKIGM
FFQSMATFFTGFIVGFTRGWKLTLLVLAISPVLGLSAAVWAKILSSFTDKELLAYAKAGAVAEVL
AAIRTVIAFGGQKKELERYNKNLEEKAKRIGIKKAITANISIGAAFLIYASYALAFWYGTTLVLSGEY
SIGQVLTVFFSVLIGAFSVGQASPSIEAFANARGAAYEIFKIINDKPSIDSYSGHKKPDNIKGNLE
FRNVHFSYPSRKEVKILKGLNLKVQSGQTVALVGNSSGCGKSTTVQLMQRLYDPTEGMVSVDG
QDIRTINVRLREIIGVVSQEPVLFATTIAENIRYGRENVMTDEIEKAVKEANAYDFIMKLPHKFDT
LVGERGAQLSGGQKQRIAIARALVRNPKILLDEATSALDTESEAVVQVALDKARKGRTTIVIAH
RLSTVRNADVIAFGDDGVIVEKGNHDELMKEKGIYFKLVTMQTAGNEVELENAADESKSEIDAL

EMSSNDSRSSLRKSTRRSVRGSQAQDRKLSTKEALDESIPPVSFWRIMKLNLTWPYFVVG
VFCAIINGGLQPAFAIIFSKIIGVFTRIDDPETKRQNSNLFSLFLALGIISFITFFLQGFTFGKAGEIL
TKRLRYMVFRSMLRQDVSWFDDPKNTTGALTTRLANDAAQVKGAGSRLAVITQNIANLGTGIII
SFIYGWQLTLLLLAIVPIAIAAGVEMKMLSGQALKDKKELESGKATEAIENFRTVVSLTQEQKF
EHMYAQLQVPYRNSLRKAHIFGITFSFTQAMMYFSYAGCFRFGAYLVAHKLMSFEDVLLVFS
VVGAMAVGQVSSFAPDYAKAKISAAHIIMIEKTPIDSYSTEGLMPNTLEGNTFGEVVFNYPT
RPDIPVLQGLSLEVKKGQTLALVGSSGCGKSTVVQLLERFYDPLAGKVLLDGKEIKRLNVQWLR
AHLGIVSQEPILFDCSIAENIAYGDNRSRVVSQEEIVRAAKEANIHFIESLPNKYSTKVGDKGTQL
SGGQKQRIAIARALVRQPHILLDEATSALDTESEKVVQEALDKAREGRTCIVIAHRLSTIQNADLI

[0329]

[0330]

VVFQNGRVKEHGTHQQLLAQKGIYFSMVSVQAGTKRQ (서열번호 330); 또는 설치류 MDR1 서열, 예컨대, 마우스 MDR1a 서열 또는 마우스 MDR1b 서열:

[0331]

마우스 MDR1a 서열:

MELEEDLKGRADKNFSKMGKSKKEKKEKPAVSVLTMFYAGWLDRLYMLVGTAAIIHGVA
LPLMMLIFGDMTDSFASVGNVSKNSTNMSEADKRAMFAKLEEMTTYAYYYTGIGAGVLIVAYI
QVSFWCLAAGRQIHKIRQKFFHAIMNQEIGWFDVHVDGELNTRLTDDVSKINEGIGDKIGMFFQ
AMATFFGGFIIGFTRGWKLTILVLAISPVGLSAGIWAKILSSFTDKELHAYAKAGAVAEVLAIR
TVIAFGGQKKELEERYNNNLEEAKRLGIKAITANISMGAFLLIYASYALAFWYGTSLVISKEYSIG
QVLTVFFSVLIGAFSVGQASPNEAFANARGAAEYEVFKIIDNKPSIDFSKSGHKPDNIQGNLEFK
NIHFSYPSRKEVQILKGLNLKVKSGQTVALVGNSSGCGKSTTVQLMQRLYDPLDGMVSDGQDIR
TINVRYLREIIGVVSQEPVLFATTIAENIRYGREDDVTMDEIEKAVKEANAYDFIMKLPHQFDTLVG
ERGAQLSGGQKQRIAIARALVRNPILLDEATSALDTESEAVVQAALDKAREGRTTIVIAHRLST
VRNADVIAGFDGGVIVEQGNHDELMREKGIYFKLVMTQTAGNEIELGNEACKSKDEIDNLDMS
KDSGSSLIRRRSTRKSICGPHDQDRKLSTKEALDEDVPPASFWIRILKNSTEWPYFVVGIFCAI
NGGLQPAFVSFVSKVGVFTNGGPPETQRQNSNLFSLFLILGIISFITFFLQGFTFGKAGEILTKR
LRYMVFKSMLRQDVSWFDDPKNTTGALTTRLANDAAQVKGATGSRLAVIFQNIANLGTGIIISLI
YGWQLTLLLLAIVPIAIAAGVEMKMLSGQALKDKKELESGKATEAIENFRTVVSLTREQKFET
MYAQLQIPYRNAMKKAHVFGITFSFTQAMMYFSYAACFRFGAYLVTTQQLMTFENVLLVFS
FGAMAVGQVSSFAPDYAKATVSASHIIRIIEKTPIDSYSTQGLKPNMLEGNVQFSGVVFNYPTR
PSIPVLQGLSLEVKKGQTLALVGSSGCGKSTVVQLLERFYDPMAGSVFLDGKEIKQLNVQWLR
AQLGIVSQEPILFDCSIAENIAYGDNRSRVVSYYEIVRAAKEANIHFIDSLPKYNTRVGDKGTL
SGGQKQRIAIARALVRQPHILLDEATSALDTESEKVVQEALDKAREGRTCIVIAHRLSTIQNADLI

[0332]

[0333]

VVIQNGKVKEHGTHQQLLAQKGIYFSMVSVQAGAKRS (서열번호 331)

[0334] 마우스 MDR1b 서열:

MEFEENLKGRADKNFSKMGKSKKEKKEKPAVGVFgmFRYADWLDKLCMILGTAAIIHGTLL
 PLLMLVFGNMTDSFTKAEASILPSITNQSGPNSTLIISNSSLEEEMAIYAYYYTGIGAGVLIVAYIQ
 VSLWCLAAGRQIHKIRKQFFHAIMNQEIGWFDVHDVGELNTRLTDDVSKINDGIGDKIGMFFQSI
 TTFLAGFIIGFISGWKLTVLIVASPLIGLSSALWAKVLTSFTNKELQAYAKAGAVAEVLAARTVI
 AFGGQQKELERYNKNLEEAKNVGIKAITASISIGIAYLLVYASYALAFWYGTSVLVLSNEYSIGE
 LTVFFSILLGTFSIGHLAPNIEAFANARGAAFEIFKIIDNEPSIDSFSTKGYPKPSIMGNLEFKNVHF
 NYPSRSEVQILKGLNLKVKSGQTVALVGNSGCGKSTTVQLMQRLYDPLEGVVSDGQDIRTINV
 RYLREIIGVVSQEPVLFATTIAENIRYGREVDTMDEIEKAVKEANAYDFIMKLPHQFDTLVGERGA
 QLSGGQKQRIARIAALVRNPKILLDEATSALDTESEAVVQAALDKAREGRTTIVIAHRLSTVRNA
 DVIAGFDGGVIVEQGNHDELMREKGIYFKLVMTQTRGNEIEPGNNAYGSQSDTDASELTSEES
 KSPLIRRSIYRSVHRKQDQERRLSMKEAVDEVDPLVSFWRILNLNLSEWPYLLVGVLCAVINGCI
 QPVFAIVFSRIVGVFSRDDDHETKRQNCNLFSLFLLVMGLISFVYFFQGFTEGKAGEILTKRVR
 YMVFKSMLRQDISWFDHKNSTGSLTTRLASDASSVKGAMGARLAVVTQNVANLGTGVILSLV
 YGWQLTLLLVIIPLIVLGGIEMKLLSGQALKDKKQLEISGKIATEAIENFRTIVSLTREQKFETMY
 AQSLQVPYRNAMKKAHVFGITFSFTQAMMYFSYAACFRFGAYLVAQQLMTFENVMLVFSVAVF
 GAMAAGNTSSFAPDYAKAKVSASHIIRIEKTPEIDSYSTEGLKPTLLEGNVKNFNGVQFNYPTRP
 NIPVLQGLSLEVKKGQTLALVGSSGCGKSTTVQLLERFYDPMAGSVFLDGKEIKQLNVQWLR
 HLGIVSQEPILFDCSIAENIAYGDNRAVSHEEIVRAAKEANIHQFIDSLPKYNTRVGDGKTQLS
 GGGQKQRIARIAALVRQPHILLDEATSALDTESEKVVQEALDKAREGRTTIVIAHRLSTIQNADLIV

[0335]

[0336] VIENGKVKEHGTHQQLLAQKGIYFSMVQAGAKRS (서열번호 332), 또는 비-인간 영장류 서열, 예컨대, 팬 트로글로 디테스(Pan troglodytes)(침팬지) 서열:

MDLEGDRNGGAKKKNFFKLNKSEKDKKEKKPTVSVFSMFRYSNWLDKLYMVVGTAAIIHGA
 GLPLMMLVFGEMTDIFANAGNLEDLMSNITNRSDINDTGFFMNLEEDMTRYAYYYSGIGAGVLV
 AAYIQVSFWCLAAGRQIHKIRKQFFHAIMRQEIGWFDVHDVGELNTRLTDDVSKINEGIGDKIGM
 FFQSMATFFTGFIIVGFTRGWKLTLVILAIISPVLGLSAAVWAKILSSFTDKELLAYAKAGAVAEVLA
 AARTVIAFGGQQKELERYNKNLEEAKRIGIKKAITANISIGAAFLIYASYALAFWYGTTVLVLSGEY
 SIGQVLTVFFSVLIGAFSVGQASPSIEAFANARGAAEYIFKIIDNKPSIDSYSKSGHKPDNIKGNLE
 FRNVHFSYPSRKQVKILKGLNLKVQSGQTVALVGNSGCGKSTTVQLMQRLYDPTGEMVSVDG
 QDIRTINVRFLREIIGVVSQEPVLFATTIAENIRYGRENVMTDEIEKAVKEANAYDFIMKLPKFD
 LVGERGAQLSGGQKQRIARIAALVRNPKILLDEATSALDTESEAVVQVALDKARKGRTTIVIAH
 RLSTVRNADVIAGFDDGVIVEKGNHDELMKEKGIYFKLVMTQTAGNEVELENAADESKSEIDAL
 EMSSNDSRSSLRKSTRRSVRGSQAQDRKLSTKEALDESIPPVSFWRIMKLNLTWPYFVVG
 VFCAIINGGLQPAFAIIFSKIIGVTRIDDPETKRQNSNLFSLFLVLGIISFITFFLQGFTEGKAGEIL
 TKRLRYMVFRSMLRQDVSWFDDPKNTTGALTTRLANDAAQVKAIGSRLAVITQNIANLGTGIII

[0337]

SFIYGWQLTLLLAIVPIAAGVVMKMLSGQALKDKKELEGAGKIASEAIENFRTVVSLTQEQKF
 EHMYAQSLQVPYRNSLRKAHIFGITFSFTQAMMYFSYAGCFRFGAYLVAHKLMSFEDVLLVFS
 VVFGAMAVGQVSSFAPDYAKAKISAAHIIMIEKTPLIDSYSTEGLTPNTLEGNVTFGEVVFNYPT
 RPDIPVLQGLSLEVKKGQTLALVGSSGCGKSTTVQLLERFYDPLAGKVLLDGKEIKRLNVQWLR
 AHLGIVSQEPILFDCSIAENIAYGDNRSRVVSQEEIVRAAKEANIHAFIESLPNKYSTRVGDGKTQL
 SGGQKQRIARIAALVRQPHILLDEATSALDTESEKVVQEALDKAREGRTTIVIAHRLSTIQNADLI

[0338]

[0339] VVFQNGRVKEHGTHQQLLAQKGIYFSMVSVQAGTKRQ (서열번호 333), 또는 마카카 파시쿨라리스(Macaca fascicularis)(필리핀 원숭이(Crab-eating macaque)) 서열:

MDLEGDRNGGAEKKNFKLNNKSKDKKERKPTVSVFSMFRYSNWLDKLYMVVGTAAIIHGA
GLPLMMLVFGDMTDTFANAGNLGDLGALLFNNTNSSNITDTPVMNLEEDMTRYAYYYSGIGA
GVLVAAYIQVSFWCLAAGRQIHKIRKQFFHAIMRQEIGWFDVHDVGELNTRLTDDVSKINEGIGD
KIGMFFQSMATFFTGFIVGFTRGWKLTLVILAISPVLGLSAAVWAKILSSFTDKELLAYAKAGAVA
EEVLAAIRTVIAFGGQKKELEERYNKNLEEAKRIGIKAITANISIGAAFLLIYASYALAFWYGTTLVL
SKEYSIGQVLTVFFSVLIGAFSVGQASPSIEAFANARGAAFEIFKIIDNKPSIDSYSGHKPDNIK
GNLEFRNVHFSYPSRKEVKILKGLNLKVQSGQTVALVGNVSGCGKSTTVQLMQRLYDPTGEMV
SVDGQDIRTINVRFLREIIGVVSQEPVLFATTIAENIRYGREDDVTMDEIEKAVKEANAYDFIMKLP
QKFDTLVGERGAQLSGGQKQRIAIARALVRNPKILLDEATSALDTESEAVVQVALDKARKGRT
TIVIAHRLSTVRNADVIAGFDDGVIVEKGNHDELMKEKGIYFKLVTMQTAGNEIELENAADESKS
EIDTLEMSSHDSGSSLRKSTRRSVRGSQGQDRKLSTKEALDESIPPVSFWRIMKLNLTWPY
FVVGVFCAIINGGLQPAFAVIFSKIIGIFTRNDDAETKRQNSNLSLLFLVLGIVSFITFFLQGFTEG
KAGEILTKRLRYMVFRSMLRQDVSWFDDPKNTTGALTTRLANDAAQVKGAIGSRLAITQNIANL
GTGIIISLIYGWQLTLLLLIAIVPIAIAGVVEMKMLSGQALKDKKELEGAGKIATEAIENFRTVVSLT
QEQKFEHMYDQSLQVYPYRNSLRKAHIFGITFSFTQAMMYFSYAGCFRFGAYLVAHSLMSFEDV
LLVFSVAVVFGAMAVGQVSSFAPDYAKAKVSAHHIIMIEKTPLIDSYSTEGLKPNTLEGNVTFNEV
VFNYPTRLDIPVLQGLSLEVKKGQTLALVGSSGCGKSTVVQLLERFYDPLAGKVLLDGKEIKQL
NVQWLRRAHLGIVSQEPILFDCSISENIAYGDNSRVVSQEEIVRAAKEANIHAIESLPNKYSTRVG
DKGTQLSGGQKQRIAIARALVRQPHILLDEATSALDTESEKVVQEALDKAREGRTCIVIAHRLS

[0340]

[0341]

TIQNADLIVVFQNGRVKEHGTHQQLLAQKGIYFSMVSVQAGAKRQ (서열번호 334) 등과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 가진 폴리펩타이드에 의해 형성될 수 있다.

[0342]

대상 항-MDR1 항체는 MDR1에 높은 친화도 결합을 나타낸다. 예를 들어, 대상 항-MDR1 항체는 인간 MDR1에 적어도 약 10^{-7} M, 적어도 약 10^{-8} M, 적어도 약 10^{-9} M, 또는 적어도 약 10^{-10} M의 친화도로 결합한다. 대상 항-MDR1 항체는 MDR1 상에 존재하는 에피토프에 약 10^{-7} M 내지 약 10^{-8} M, 약 10^{-8} M 내지 약 10^{-9} M, 또는 약 10^{-9} M 내지 약 10^{-10} M의 친화도로 결합한다.

[0343]

대상 항-MDR1 항체는 다른 관련이 있지만 서열이 다른 단백질, 예컨대 관련이 있지만 서열이 다른 EP 내의 아미노산에 의해 형성된 임의의 에피토프에 대한 결합을 실질적으로 나타내지 않는다. 관련이 있지만 서열이 다른 단백질 내의 아미노산에 의해 형성된 에피토프에의 대상 MDR1-결합 도메인의 임의의 결합은 일반적으로 MDR1 상에서 에피토프에 대한 MDR1-결합 도메인의 특이적 결합보다 실질적으로 더 낮은 친화도의 비-특이적 결합이다. 실질적으로 더 낮은 친화도는 일반적으로 적어도 2배, 3배, 5배, 10배, 50배, 100배, 500배 또는 1000배 더 낮은 친화도이다.

[0344]

대상 항-MDR1 항체는 MDR1 수송체, 예컨대, 인간 MDR1을 통해서 분자의 수송을 저감시킬 수 있다. 예를 들어, 대상 항-MDR1 항체는, 항-MDR1 항체의 부재 시의 수송도에 비해서, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 그 이상만큼 수송을 저감시킬 수 있다.

[0345]

몇몇 실시형태에서, 대상 항체는, 예컨대, 설치류, 비-인간 영장류, 및 인간 서열(예컨대, 각각의 중쇄 FR-암호화 서열에 의해 암호화됨)을 포함하는, 포유류 서열인 FR 영역을 포함한다.

[0346]

대상 항체는 표 2에 제시된 항체의 VH-VL 쌍의 VH 영역에 대한 서열과 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 이상, 예컨대, 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변(VH) 영역을 포함할 수 있다. 대상 항체는, 표 2에 제시된 항체의 VH-VL 영역 쌍의 VL에 대한 서열과 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 이상, 예컨대, 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변(VL) 영역을 포함할 수 있다.

[0347]

대상 항체의 영역 및/또는 사슬은 하나 이상의 링커 영역에 의해 연결될 수 있거나 또는 연결되지 않을 수 있다. 링커 영역은, 존재할 경우, 약 5개 아미노산 내지 약 50개 아미노산 길이, 예컨대, 약 5 aa 내지 약 10 aa, 약 10 aa 내지 약 15 aa, 약 15 aa 내지 약 20 aa, 약 20 aa 내지 약 25 aa, 약 25 aa 내지 약 30 aa, 약

30 aa 내지 약 35 aa, 약 35 aa 내지 약 40 aa, 약 40 aa 내지 약 45 aa, 또는 약 45 aa 내지 약 50 aa 길이일 수 있다.

[0348] 대상 항체를 사용하는데 적합한 링커는 "유연성 링커"를 포함한다. 링커 분자는, 존재할 경우, 일반적으로 연결된 영역들 사이에 몇몇 유연성 움직임을 허용하는 충분한 길이이다. 링커 분자는 일반적으로 약 6 내지 50개 원자 길이이다. 링커 분자는 또한 예를 들어 아릴 아세틸렌, 2 내지 10개의 단량체 단위를 함유하는 에틸렌 글리콜 올리고머, 다이아민, 이염기산, 아미노산, 또는 이들의 조합일 수 있다. 폴리펩타이드에 결합할 수 있는 다른 링커 분자는 본 개시내용을 감안하여 사용될 수 있다.

[0349] 적합한 링커는 쉽게 선택될 수 있고 적합한 상이한 길이, 예컨대, 1개의 아미노산(예를 들어, Gly) 내지 20개의 아미노산, 2개의 아미노산 내지 15개의 아미노산, 3개의 아미노산 내지 12개의 아미노산, 예컨대 4개의 아미노산 내지 10개의 아미노산, 5개의 아미노산 내지 9개의 아미노산, 6개의 아미노산 내지 8개의 아미노산, 또는 7개의 아미노산 또는 8개의 아미노산의 것일 수 있고, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산일 수 있다.

[0350] 예시적인 유연성 링커는 글리신 중합체 (G_n), 글리신-세린 중합체(예를 들어, $(GS)_n$, GSGGS_n(서열 번호: 335) 및 GGGGS_n(서열 번호: 336), 여기서 n 은 적어도 1의 정수임), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체, 및 당업계에 공지된 다른 유연성 링커를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체가 관심이 있는데 이들 아미노산 둘다가 상대적으로 구성되지 않았으며, 그러므로 구성요소들 사이에서 중립 테더(tether)의 역할을 할 수 있기 때문이다. 글리신 중합체는 특히 관심이 있는데 글리신이 알라닌보다 훨씬 더 많은 파이-프라이 공간에 접근하고, 더 긴 측쇄를 가진 잔기보다 훨씬 덜 제한되기 때문이다(문헌[Scheraga, *Rev. Computational Chem.* 11173-142 (1992)] 참조). 예시적인 유연성 링커는 GSGG(서열번호 337), GSGGG(서열번호 338), GSGSG(서열번호 339), GSGGG(서열번호 340), GGGSG(서열번호 341), GSSSG(서열번호 342) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 당업자라면, 링커가 유연성 링커뿐만 아니라 덜 유연성 구조를 부여하는 하나 이상의 부분을 포함할 수 있도록, 위에서 기재된 임의의 요소에 결합된 펩타이드의 설계가 완전히 또는 부분적으로 유연성인 링커를 포함할 수 있다는 것을 인정할 것이다.

[0351] 다른 경우에, 본 개시내용의 항체의 힌지 영역의 유연성은 아미노산 C220을 세린 또는 임의의 다른 천연 아미노산으로 돌연변이시키거나, C220을 제거하거나, 완전한 힌지를 제거하거나, IgG1 힌지를 IgG3 힌지로 대체함으로써 저감될 수 있고, 인간 아이소형 IgA2m에서 발견되는 상황과 유사한, 경쇄가 C-말단 시스테인을 통해서 연결된 항체가 형성된다. 이것은 Fc에 대한 Fab의 저감된 유연성 및 결과적으로 저감된 가교 능력을 초래한다. IgG1 분자의 유연성을 저감시키는 또 다른 전략은 IgG1 힌지를 IgG2 힌지 또는 IgG2 유사 힌지로 교체하는 것이다. 대안적으로, IgG2 힌지와 유사한 IgG1 힌지의 변이체가 도입될 수 있다. 이 돌연변이체(TH7Δ6-9)는 추가의 시스테인으로 더 짧은 경첩을 만들기 위해 돌연변이 T223C와 2개의 결실(K222 및 T225)을 함유한다.

[0352] 인간 가변 도메인 프레임워크의 마우스 CDR의 치환은, 예컨대, 인간 가변 도메인 프레임워크가 CDR이 유래된 마우스 가변 프레임워크와 동일하거나 유사한 입체구조를 채택하는 경우 정확한 공간적인 배향을 유지할 수 있다. 이것은 프레임워크 서열이 CDR이 유래되는 무린 가변 프레임워크 도메인과 높은 정도의 서열 동일성을 나타내는 인간 항체로부터 인간 가변 도메인을 얻음으로써 달성될 수 있다. 중쇄 및 경쇄 가변 프레임워크 영역은 동일하거나 상이한 인간 항체 서열로부터 유래될 수 있다. 인간 항체 서열은 자연 발생 인간 항체의 서열일 수 있거나 여러 인간 항체의 공통 서열일 수 있다. 문헌[Kettleborough et al., *Protein Engineering* 4:773 (1991); Kolbinger et al., *Protein Engineering* 6:971 (1993)]을 참조한다.

[0353] 무린 공여체 면역글로불린 및 적절한 인간 수용체 면역글로불린의 상보성 결정 영역을 확인하면, 다음 단계는, 존재한다면, 이들 구성요소로부터의 잔기가 결과로 생성된 인간화된 항체의 성질을 최적화하기 위해 치환되어야 하는지를 결정하는 것이다. 일반적으로, 무린 아미노산 잔기로의 인간 아미노산 잔기의 치환은 최소화되어야 하는데, 무린 잔기의 도입이 인간에서 항체가 인간-항-마우스-항체(HAMA) 반응을 유도하는 위험을 증가시키기 때문이다. 당업계에서 인정되는 면역 반응 결정 방법은 특정 환자에서 또는 임상 시험 동안에 HAMA 반응을 모니터링하기 위해 수행될 수 있다. 환자에게 투여된 인간화된 항체는 상기 요법의 투여 초기에 및 전반에 걸쳐 면역원성 평가가 제공될 수 있다. HAMA 반응은 표면 플라즈몬 공명 기술(BIACORE) 및/또는 고체상 ELISA 분석을 포함하는, 당업자에게 공지된 방법을 사용하여, 예를 들어, 인간화된 치료 시약에 대한 항체를 검출함으로써 환자의 혈청 샘플에서 측정된다. 많은 실시형태에서, 대상 인간화 항체는 인간 대상체에서 실질적으로 HAMA 반응을 유도하지 않는다.

[0354] 인간 가변 영역 프레임워크 잔기로부터의 소정의 아미노산은 CDR 입체구조 및/또는 항원으로서의 결합에 대한 가

능한 영향력을 기반으로 치환에 대해 선택된다. 인간 가변 프레임워크 영역과 함께 묶인 CDR 영역의 비천연 배치는 비천연 입체구조적 제한을 발생시킬 수 있으며, 소정의 아미노산 잔기의 치환에 의해 수정되지 않는 한, 결합 친화도의 손실로 이어진다.

[0355] 치환을 위한 아미노산 잔기의 선택은 부분적으로는 컴퓨터 모델링에 의해 결정될 수 있다. 번역글로불린 분자의 3차원 이미지를 생성하기 위한 컴퓨터 하드웨어 및 소프트웨어는 당업계에 공지되어 있다. 일반적으로, 분자 모델은 그의 번역글로불린 사슬 또는 도메인에 대해 해독된 구조로부터 시작하여 생성된다. 모델링될 사슬은 아미노산 서열 유사성에 대해 해독된 3차원 구조의 사슬 또는 도메인과 비교되어 가장 높은 서열 유사성이 분자 모델의 구성을 위한 시작점으로서 선택된다는 것을 나타낸다. 적어도 50% 서열 동일성을 공유하는 사슬 또는 도메인이 모델링을 위해 선택되고, 바람직하게는 적어도 60%, 70%, 80%, 90% 서열 동일성 또는 그 이상의 서열 동일성을 공유하는 것들이 모델링을 위해 선택된다. 해독된 시작 구조는 모델링되는 번역글로불린 사슬 또는 도메인의 실제 아미노산과 시작 구조의 아미노산 사이의 차이를 허용하도록 변형된다. 변형된 구조는 합성 번역글로불린으로 조립된다. 마지막으로, 모델은 에너지 최소화에 의해 그리고 모든 원자가 서로 적절한 거리 내에 있고 결합 길이 및 각도가 화학적으로 허용 가능한 한계 내에 있다는 것을 검증함으로써 개선된다.

[0356] 몇몇 실시형태에서, 대상 항체는 scFv 다량체를 포함한다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 대상 항체는 scFv 이량체(예컨대, 2개의 나란한(tandem) scFv(scFv₂))를 포함함), scFv 삼량체(예컨대, 3개의 나란한 scFv(scFv₃))를 포함함), scFv 사량체(예컨대, 4개의 나란한 scFv(scFv₄))를 포함함)이거나, 또는 4개 초과 scFv의 다량체(예를 들어, 나란히)이다. scFv 단량체는 길이가 약 2개 아미노산 내지 약 15개 아미노산, 예컨대, 길이가 2 aa, 3 aa, 4 aa, 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa, 10 aa, 11 aa, 12 aa, 13 aa, 14 aa, 또는 15 aa의 링커를 통해서 나란히 연결될 수 있다. 적합한 링커는, 예컨대, (Gly)_x를 포함하며, 여기서 x는 2 내지 15의 정수이다. 다른 적합한 링커는 위에서 논의된 것들이다. 몇몇 실시형태에서, 대상 scFv 다량체 내의 scFv 단량체의 각각은 위에서 기재된 바와 같이 인간화된다. 소정의 양상에서, 이중특이적 항체는 문헌에 공지된 임의의 분자 형태일 수 있다. 상이한 이중특이적 항체 형식 및 제조 방법의 포괄적인 개요에 대해서는, 예컨대, 문헌[Brinkmann and Kontermann, *MAbs*. 2017, 9(2):182-212]을 참조한다. 예를 들어, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 문헌 [Spiess C. et al., *Mol Immunol*. 2015 Oct; 67(2 Pt A):95-106]에 기재된 분자 형식을 가질 수 있다.

[0357] 몇몇 실시형태에서, 대상 항체는 번역글로불린의 불변 영역(예컨대, Fc 영역)을 포함한다. Fc 영역은, 존재할 경우, 인간 Fc 영역일 수 있다. 불변 영역이 존재하면, 항체는 경쇄 및 중쇄 불변 영역 둘 다를 함유할 수 있다. 적합한 중쇄 불변 영역은 CH1, 힌지, CH2, CH3 및 CH4 영역을 포함한다. 본 명세서에서 기재된 항체는 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE, 및 임의의 아이소형, 예컨대, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하는 모든 유형의 불변 영역을 가진 항체를 포함한다. 적합한 중쇄 Fc 영역의 예는 인간 아이소형 IgG1 Fc이다. 경쇄 불변 영역은 램다 또는 카파일 수 있다. 대상 항체(예를 들어, 대상 인간화된 항체)는 하나 초과 클래스 또는 아이소형으로부터의 서열을 포함할 수 있다. 항체는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함유하는 사량체로서, 별개의 중쇄, 경쇄로서, Fab, Fab' F(ab')₂ 및 Fv로서, 또는 중쇄 및 경쇄 가변 도메인이 스페이스(spacer)를 통해 연결된 단쇄 항체로서 발현될 수 있다.

[0358] 몇몇 실시형태에서, 대상 항체는 카복실 말단에서 유리 티올(-SH)기를 포함하며, 여기서 유리 티올기는 제2 폴리펩타이드(예를 들어, 대상 항체를 포함한 또 다른 항체), 스캐폴드(scaffold), 담체 등에 항체를 부착시키는 데 사용될 수 있다.

[0359] 대상 항체는, 예를 들어, 글루타르알데하이드, 동형 이기능적(homobifunctional) 크로스-링커, 또는 이형 이기능적(heterobifunctional) 크로스-링커를 사용하여 제2 모이어티(예를 들어, 지질, 대상 항체 이외의 폴리펩타이드, 합성 중합체, 탄수화물 등)에 공유 결합될 수 있다. 글루타르알데하이드는 아미노 모이어티를 통해 폴리펩타이드에 교차-결합한다. 동형 이기능적 크로스-링커(예를 들어, 동형 이기능적 이미도에스터, 동형 이기능적 N-하이드록시숙신이미드(NHS) 에스터, 또는 동형 이기능적 설피드릴 반응성 크로스-링커)는 2개 이상의 동일한 반응성 모이어티를 함유하고 연결되는 폴리펩타이드의 혼합물을 함유하는 용액에 링커가 추가되는 1단계 반응 절차에서 사용될 수 있다. 동형 이기능적 NHS 에스터 및 이미도 에스터는 아민 함유 폴리펩타이드에 교차-결합한다. 약알칼리성 pH에서, 이미도 에스터는 1차 아민과만 반응하여 이미도아마이드를 형성하고, 교차-결합된 폴리펩타이드의 전체 전하는 영향을 받지 않는다. 동형 이기능적 설피드릴 반응성 크로스-링커는 비스말레이미도 헥산(BMH), 1,5-다이플루오로-2,4-다이나이트로벤젠(DFDNB), 및 1,4-다이-(3',2'-피리딜다이트오) 프로피노아미도 부탄(DPDPB)을 포함한다.

- [0360] 조성물 및 제형
- [0361] 본 개시내용은 대상 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 대상 항체 조성물은, 대상 항체에 부가하여, 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 염, 예컨대, NaCl, MgCl₂, KCl, MgSO₄ 등; 완충제, 예컨대, Tris 완충제, 히스티딘 완충제, N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄설향산)(HEPES), 2-(N-모르폴리노)에탄설향산(MES), 2-(N-모르폴리노)에탄설향산 나트륨염(MES), 3-(N-모르폴리노)프로판설향산(MOPS), N-트리스[하이드록시메틸]메틸-3-아미노프로판설향산(TAPS) 등; 가용화제; 세제, 예컨대, 비-이온성 세제, 예컨대 Tween-20 등; 프로테아제 저해제; 글리세롤; 등.
- [0362] 본 개시내용의 조성물은 또한 본 명세서에서 기재된 항체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일반적으로, 제형은 유효량의 대상 항체를 포함한다. "유효량"은 원하는 결과, 예컨대, 대상체의 암의 저감, 대상체서 암의 성장 속도의 저감, 암의 증상의 개선 등을 생산하기에 충분한 투약량을 의미한다. 일반적으로, 원하는 결과는, 대조군과 비교하여, 적어도 암의 증상의 저감, 암의 성장의 저감, 암의 크기의 저감 등이다. 대상 항체는 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 피하기 위한 방식으로 전달되거나, 또는 제형화될 수 있다.
- [0363] 몇몇 경우에, 항체는 전달 인헨서를 포함할 수 있으며, 이러한 인헨서가 혈액-뇌 장벽의 교차를 촉진할 수 있는 경우, 예컨대, 효율적인 경피 전달 등을 허용하는 증가된 투과성을 포함한다.
- [0364] 몇몇 경우에, 본 개시내용의 항체는 전달 인헨서를 가진 제형으로 투여될 수 없다. 몇몇 경우에, 본 개시내용의 항체는 그 자체로 혈액-뇌 장벽을 가로지르는 투과성을 증대시킬 수 있다. 몇몇 경우에, 본 개시내용의 항체는, 항-신생물제, 예컨대, 면역요법제 또는 화학요법제에 의한 혈액-뇌 장벽의 교차를 용이하게 하는 전달 인헨서로서 사용될 수 있다. 몇몇 경우에, 본 개시내용의 항체는 활성제, 예컨대, 또 다른 항체 또는 화학요법제에 의한 혈액-뇌 장벽, 혈액-뇌척수액(CSF) 장벽, 혈액-고환 장벽 또는 혈액-태반 장벽의 교차를 용이하게 하는 전달 인헨서로서 사용될 수 있다.
- [0365] 대상 방법에서, 대상 항체는 원하는 치료 효과 또는 진단 효과를 발생시킬 수 있는 임의의 편리한 수단을 사용하여 숙주에게 투여될 수 있다. 따라서, 제제는 치료적 투여를 위한 다양한 제형에 포함될 수 있다. 더욱 특히, 대상 항체는 적절한 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와의 조합에 의해 약제학적 조성물로 제형화될 수 있고, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌제, 주사제, 흡입제 및 에어로졸과 같은 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태의 조제물로 제형화될 수 있다.
- [0366] 약제학적 투약 형태에서, 대상 항체는 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 투여될 수 있거나, 또는 단독으로 또는 다른 약제학적으로 활성인 화합물과 적절한 회합으로, 뿐만 아니라 조합으로 사용될 수도 있다. 다음 방법 및 부형제는 단지 예시적이며 어떠한 방법으로도 제한하는 것은 아니다.
- [0367] 대상 항체는 수성 또는 비수성 용제, 예컨대, 식물성 또는 다른 유사한 오일, 합성 지방족 산 글리세라이드, 고차 지방족 산 또는 프로필렌 글리콜의 에스테르에서; 그리고 필요한 경우, 통상적인 첨가제, 예컨대, 가용화제 등, 장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제 및 보존제와 함께 이들을 용해, 현탁화 또는 유화시킴으로써 주사용 조제물로 제형화될 수 있다.
- [0368] 대상 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 원하는 정도의 순도를 가진 항체를 선택적인 생리학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 안정화제, 계면활성제, 완충제 및/또는 등장화제와 혼합함으로써 제조된다. 허용 가능한 담체, 부형제 및/또는 안정화제는 이용된 투여량 및 농도에서 수령체에게 무독성이고, 완충제, 예컨대, 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산, 글루타티온, 시스테인, 메티오닌 및 시트르산; 보존제(예컨대, 에탄올, 벤질 알코올, 페놀, m-크레솔, p-클로르-m-크레솔, 메틸 또는 프로필 파라벤, 벤잘코늄 클로라이드, 또는 이들의 조합); 아미노산, 예컨대, 아르기닌, 글리신, 오르니틴, 라이신, 히스티딘, 글루탐산, 아스파르트산, 아이소류신, 류신, 알라닌, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 메티오닌, 세린, 프롤린 및 이들의 조합; 당류, 이당류 및 다른 탄수화물; 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대, 젤라틴 또는 혈청 알부민; 킬레이트화제, 예컨대, EDTA; 당, 예컨대, 트레할로스, 수크로스, 락토스, 글루코스, 만노스, 말토스, 갈락토스, 프럭토스, 소르보스, 라피노스, 글루코사민, N-메틸글루코사민, 갈락토사민 및 뉴라민산; 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예컨대, Tween, Brij Pluronic, Triton-X, 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.
- [0369] 약제학적 조성물은 액체 형태, 동결건조된 형태 또는 동결건조된 형태로부터 재구성된 액체 형태로 되어있을 수 있고, 여기서 동결건조된 조제물은 투여 전에 멸균 용액으로 재구성되어야 한다.

- [0370] 대상 약제학적 조성물 중의 예시적인 항체 농도는 약 1 mg/ml 내지 약 200 mg/ml 또는 약 50 mg/ml 내지 약 200 mg/ml, 또는 약 150 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 범위에 있을 수 있다.
- [0371] 항체의 수성 제형은 pH-완충된 용액에서, 예컨대, 약 4.0 내지 약 7.5, 또는 약 5.0 내지 약 6.0의 범위, 또는 대안적으로 약 5.5의 pH에서 제조될 수 있다. 이 범위 내의 pH에 적합한 완충제의 예는 포스페이트-, 히스티딘-, 시트레이트-, 숙시네이트-, 아세테이트-완충제 및 다른 유기산 완충제를 포함한다. 완충제 농도는, 예를 들어, 완충제 및 제형의 원하는 장성에 따라 약 1mM 내지 약 100mM, 또는 약 5mM 내지 약 50mM일 수 있다.
- [0372] 몇몇 실시형태에서, 수성 제형은 등장성이지만, 고장성 또는 저장성 용액이 적합할 수 있다. 용어 "등장성"은 비교되는 일부 다른 용액, 예컨대, 생리학적 염 용액 또는 혈청과 동일한 장성을 가진 용액을 나타낸다. 등장화제는 약 5mM 내지 약 350mM의 양, 예컨대, 100mM 내지 350mM의 양으로 사용될 수 있다.
- [0373] 제형화된 항체의 응집을 감소시키고 그리고/또는 제형에서 입자의 형성을 최소화하고 그리고/또는 흡착을 감소시키기 위해 계면활성제가 또한 항체 제형에 첨가될 수 있다. 예시적인 계면활성제는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스터(Tween), 폴리옥시에틸렌 알킬 에터(Brij), 알킬페닐폴리옥시에틸렌 에터(Triton-X), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체(Poloxamer, Pluronic), 및 나트륨 도데실 설페이트(SDS)를 포함한다. 계면활성제의 예시적인 농도는 약 0.001% 내지 약 1% w/v의 범위에 있을 수 있다.
- [0374] 동결건조 과정 동안 불안정화 조건에 대해 불안정한 활성 성분(예를 들어, 단백질)을 보호하기 위해 동결방지제가 또한 첨가될 수 있다. 예를 들어, 공지된 동결방지제는 당(예컨대, 글루코스 및 수크로스 포함); 폴리올(예컨대, 만니톨, 소르비톨 및 글리세롤); 및 아미노산(예컨대, 알라닌, 글리신 및 글루탐산)을 포함한다. 동결방지제는 약 10mM 내지 500mM의 양으로 포함될 수 있다.
- [0375] 몇몇 실시형태에서, 대상 제형은 대상 항체, 및 상기 확인된 제제(예컨대, 계면활성제, 완충제, 안정화제 등) 중 하나 이상을 포함하고, 본질적으로 하나 이상의 보존제, 예컨대, 에탄올, 벤질 알콜, 페놀, m-크레솔, p-클로르-m-크레솔, 메틸 또는 프로필 파라벤, 벤잘코늄 클로라이드, 및 이들의 조합이 없다. 다른 실시형태에서, 보존제는, 예를 들어, 약 0.001 내지 약 2% (w/v)의 범위의 농도로 제형에 포함된다.
- [0376] 예를 들어, 대상 제형은 비경구 투여에 적합한 액체 또는 동결건조된 제형일 수 있고, 약 1 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 대상 항체; 약 0.001% 내지 약 1%의 적어도 하나의 계면활성제; 약 1mM 내지 약 100mM의 완충제; 선택적으로 약 10mM 내지 약 500mM의 안정화제; 및 약 5mM 내지 약 305mM의 등장화제를 포함할 수 있고; 약 4.0 내지 약 7.0의 pH를 갖는다.
- [0377] 대상 항체는 흡입을 통해 투여되는 에어로졸 제형에서 이용될 수 있다. 대상 항체는 다이클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등과 같이, 허용 가능한 가압 추진제로 제형화될 수 있다.
- [0378] 용어 "단위 투여 형태"는, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 인간 및 동물 대상체에 대해 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 나타내며, 각각의 단위는 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 담체 또는 비히클과 공동으로 원하는 효과를 생산하기에 충분한 양으로 계산된 본 발명의 화합물의 사전 결정된 양을 함유한다. 대상 항체에 대한 사양은 이용되는 특정 항체 및 달성되는 효과, 및 숙주에서 각각의 항체와 관련된 약역학에 따라 좌우될 수 있다.
- [0379] 대상 항체는 주사용 제형으로서 투여될 수 있다. 전형적으로, 주사용 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서 제조되고; 주사 전 액체 비히클 중의 용액, 또는 현탁액에 적합한 고체 형태가 또한 제조될 수 있다. 조제물은 또한 유화될 수 있거나 또는 항체는 리포솜 비히클에 캡슐화될 수 있다.
- [0380] 적합한 부형제 비히클은, 예를 들어, 물, 식염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올, 또는 등, 및 이들의 조합이다. 이에 더하여, 원하는 경우, 비히클은 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제와 같은 소량의 보조 물질을 함유할 수 있다. 이러한 투여 형태의 실제 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있거나, 또는 분명할 것이다.
- [0381] 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대, 비히클, 보조제, 담체 또는 희석제는 대중이 쉽게 이용할 수 있다. 더욱이, 약제학적으로 허용 가능한 보조 물질, 예컨대, pH 조정제 및 완충제, 장성 조정제, 안정화제, 습윤제 등은 대중이 쉽게 이용할 수 있다.
- [0382] 몇몇 실시형태에서, 대상 항체는 제어된 방출 제형으로 제형화된다. 지효성 방출(sustained-release) 조제물은 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0383] 투여량

- [0384] 적합한 투여량은 다양한 임상적 요인을 기반으로 주치의 또는 다른 자격이 있는 의료진에 의해 결정될 수 있다. 의학 분야에 널리 공지된 바와 같이, 임의의 하나의 환자에 대한 투여량은 환자의 크기, 체표면적, 연령, 투여되는 특정 화합물, 환자의 성별, 시기, 및 투여 경로, 일반적인 건강 상태, 및 동시에 투여되는 다른 약물을 포함하는 많은 요인에 따라 달라진다. 대상 항체는 용량 당 1 ng/kg 체중 내지 20 mg/kg 체중, 예를 들어, 0.1 mg/kg 체중 내지 10 mg/kg 체중, 예컨대, 0.5 mg/kg 체중 내지 5 mg/kg 체중의 양으로 투여될 수 있지만; 특히 상기 언급된 요인들을 고려하여 이 예시의 범위보다 낮거나 높은 용량이 구상된다. 양생법이 지속적인 주입인 경우, 이것은 또한 분당 체중 킬로그램당 1 μ g 내지 10mg의 범위에 있을 수 있다.
- [0385] 당업자라면 특이적 항체의 기능, 증상의 심각도 및 부작용에 대한 대상체의 민감성에 따라 용량 수준이 달라질 수 있다는 것을 쉽게 인정할 것이다. 주어진 화합물에 대한 바람직한 투여량은 다양한 수단에 의해 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.
- [0386] 신체 크기 기반 투여 일정에 부가하여, 단일클론 항체의 분포 및 제거에 대한 신체 크기의 비교적 작은 효과의 관점에서, 대상 항체의 고정 용량 투여가 또한 상정된다. 예컨대, 문헌[Hendrikx et al, *Oncologist* 2017, 22(10):1212-1221]을 참조한다.
- [0387] 투여 경로
- [0388] 대상 항체는, 생체내 및 생체외 방법뿐만 아니라, 전신 및 국소화된 투여 경로를 포함하는, 약물 전달에 적합한 임의의 이용 가능한 방법 및 경로를 사용하여 개체에게 투여된다.
- [0389] 통상적인 및 약제학적으로 허용 가능한 투여 경로는 비강내, 근육내, 기관내, 피하, 피내, 국소 도포, 정맥내, 동맥내, 직장, 비강, 경구, 및 다른 장관 및 비경구 투여 경로를 포함한다. 투여 경로는 원하는 경우 조합될 수 있거나, 또는 항체 및/또는 원하는 효과에 따라 조정될 수 있다. 대상 항체 조성물은 단일 용량 또는 다회수 용량으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상 항체 조성물은 경구로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 대상 항체 조성물은 흡입 경로를 통해 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 대상 항체 조성물은 비강내로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 대상 항체 조성물은 국소적으로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 대상 항체 조성물은 두개내로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 대상 항체 조성물은 정맥내로 투여된다.
- [0390] 제제는 전신 또는 국소 경로를 포함하는, 통상적인 약물 전달에 적합한 임의의 이용 가능한 통상적인 방법 및 경로를 사용하여 숙주에게 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명에서 고려되는 투여 경로는 장관, 비경구, 또는 흡입 경로를 포함하지만, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0391] 흡입 투여 이외의 비경구 투여 경로는 국소, 경피, 피하, 근육내, 안와내, 낭내, 척수내, 흉골내, 및 정맥내 경로, 즉, 소화관(alimentary canal)을 통한 것 이외의 임의의 투여 경로를 포함하지만, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다. 비경구 투여는 대상 항체의 전신 또는 국소 전달에 영향을 미치도록 수행될 수 있다. 전신 전달을 원하는 경우, 투여는 전형적으로 약제학적 조제물의 침습성 또는 전신으로 흡수되는 국소 또는 점막 투여를 수반한다.
- [0392] 대상 항체는 또한 장관 투여에 의해 대상체에게 전달될 수 있다. 장관 투여 경로는 경구 및 (예를 들어, 좌제를 사용한) 직장 전달을 포함하지만, 반드시 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0393] 대상 항체는 통상적으로 비경구(정맥내, 피하, 근육내 또는 피내) 주사에 의한 정맥내 주입, 바람직하게는 정맥내 주입 또는 주사에 의해, 또는 피하 주사에 의해 투여된다. 특히 장기간 치료를 받는 환자에게 피하 투여는 상당한 이점을 제공한다. 이러한 이점은 환자의 편의성, 짧은 전송 시간, 및 전용 주입 시설의 필요성을 포함한다. 따라서, 피하 제형 및 전달은 환자의 편의성과 삶의 질을 개선하고 의료 시스템에 비용 절감을 제공할 수 있다. 피하 투여는, 예를 들어, 동일한 제형 내에서 공동-제형화된 2개 이상의 활성 분자를 함유하는 피하 고정-용량 조합을 사용하는 조합 요법에서 특히 유리할 수 있다. 대안적으로, 다중 챔버 장치는 제품을 순차적으로 주입하거나 피하 주입 전에 직접 사전 혼합할 수 있다. 상세한 내용은 예를 들어 문헌[Bittner et al, *BioDrugs* 2018, 32:425-440; 및 Viola et al, *J Control Release* 2018, 286:301-314]을 참조한다.
- [0394] 치료는 적어도 숙주에게 피해를 주는 병리학적 병태와 관련된 증상의 개선을 의미하며, 개선은 적어도 치료되는 병리학적 병태, 예컨대, 암 및/또는 암의 성장 및 이와 관련된 통증과 관련된 변수, 예를 들어, 증상의 규모의 감소를 나타내기 위해 광범위한 의미로 사용된다. 이와 같이, 치료는 또한 숙주가 병리학적 병태, 또는 병리학적 병태를 특징으로 하는 적어도 하나의 증상으로 더 이상 고통받지 않도록 병리학적 병태, 또는 적어도 이와 관련된 증상이 완전히 저해된, 예를 들어, 발생하는 것이 방지되거나, 또는 중단된, 예를 들어, 종결되는 상황

을 포함한다.

- [0395] 다양한 대상체(용어 "대상체"는 본 명세서에서 용어 "개체" 및 "환자"와 호환 가능하게 사용됨)는 현재 개시된 방법에 따라 치료 가능하다. 일반적으로, 이러한 대상체는 "포유동물" 또는 "포유류"이며, 이들 용어는 육식동물 목(예를 들어, 개 및 고양이), 설치목(예를 들어, 마우스, 기니피그, 및 래트), 및 영장목(예를 들어, 인간, 침팬지, 및 원숭이)을 포함하는 포유강 내에 있는 유기체를 기재하기 위해 광범위하게 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 숙주는 인간일 것이다.
- [0396] 예컨대, 경구 또는 주사 가능 용량 내에 대상 항체의 단위 용량이 들어있는 키트가 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 단위 용량을 함유하는 용기에 더하여 관심있는 병리학적 병태를 치료하는데 있어서 항체의 사용 및 수반되는 이점을 기재한 정보 패키지 삽입물일 것이다.
- [0397] 핵산
- [0398] 본 개시내용은 대상 항체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 대상 항체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 의도된 표적 세포(예를 들어, 암호화된 항체를 합성 및/또는 분비하도록 유전자 변형된 세포)에서 뉴클레오타이드 서열의 발현을 허용하는 하나 이상의 조절 요소, 예컨대, 프로모터 및 인핸서에 작동 가능하게 연결될 수 있다.
- [0399] 적합한 프로모터 및 인핸서 요소는 당업계에 공지되어 있다. 박테리아 세포에서의 발현에 대해, 적합한 프로모터는 lacI, lacZ, T3, T7, gpt, 람다 P 및 trc를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 진핵 세포에서의 발현에 대해, 적합한 프로모터는 경쇄 및/또는 중쇄 면역글로불린 유전자 프로모터 및 인핸서 요소; 사이토메갈로바이러스(cytomegalovirus) 극초기 프로모터; 단순 헤르페스 바이러스(herpes simplex virus) 티미딘 키나제 프로모터; 초기 및 말기 SV40 프로모터; 레트로바이러스(retrovirus)의 긴 말단 반복부에 존재하는 프로모터; 마우스 메탈로티오네인-I 프로모터; 및 당업계에 공지된 다양한 조직 특이적 프로모터를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0400] 대상 항체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 발현 벡터 및/또는 클로닝 벡터에 존재할 수 있다. 대상 항체가 2개 이상의 별개의 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 2개의 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 동일한 또는 별개의 벡터에서 클로닝될 수 있다. 별개의 폴리펩타이드는 다양한 계획, 예컨대 별개의 프로모터, 하나 이상의 내부 리보솜 진입 부위(IRES), 하나 이상의 자가 분열 서열(예를 들어, 2A 분열 서열, 예를 들어, P2A, T2A, E2A, 및 F2A), 이들의 조합 등을 사용하여 단일 핵산 또는 단일 벡터로부터 발현될 수 있다. 발현 벡터는 선택 가능 마커, 복제 기원, 및 벡터의 복제 및/또는 유지를 제공하는 다른 특징을 포함할 수 있다.
- [0401] 다수의 적합한 벡터 및 프로모터는 당업자에게 공지되어 있고; 다수는 대상 재조합 작제물을 생성하기 위해 상업적으로 이용 가능하다. 다음 벡터가 예로서 제공된다. 박테리아: pBs, 파지스크립트(phagescript), 프사이 X174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a(Stratagene, 미국 캘리포니아 라호이아 소재); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540 및 pRIT5(Pharmacia, 스웨덴 옘살라 소재). 진핵 생물: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG(Stratagene) pSVK3, pBPV, pMSG 및 pSVL(Pharmacia).
- [0402] 발현 벡터는 일반적으로 이중성 단백질을 암호화하는 핵산 서열의 삽입을 제공하기 위해 프로모터 서열 근처에 위치한 편리한 제한 부위를 갖는다. 발현 숙주에서 작동되는 선택 가능 마커가 존재할 수 있다. 적합한 발현 벡터는 바이러스 벡터(예를 들어, 우두 바이러스(vaccinia virus); 폴리오바이러스(poliovirus); 아데노바이러스(adenovirus), 아데노-연관 바이러스; SV40; 단순 헤르페스 바이러스; 인간 면역 결핍 바이러스; 레트로바이러스 벡터(예컨대, 뮤린 백혈병 바이러스, 비장 괴사 바이러스, 및 라우스 육종 바이러스(Rous Sarcoma Virus), 하비 육종 바이러스(Harvey Sarcoma Virus), 조류 백혈병 바이러스(avian leukosis virus), 인간 면역 결핍 바이러스, 골수증식성 육종 바이러스(myeloproliferative sarcoma virus)를 기반으로 하는 바이러스 벡터), 및 유방 종양 바이러스(mammary tumor virus)와 같은 레트로바이러스로부터 유래된 벡터) 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0403] 예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 핵산은, 몇몇 경우에, 예컨대, 세포를 핵산과 접촉시킴으로써 세포에 도입될 수 있다. 도입된 핵산을 가진 세포는 본 명세서에서 일반적으로 유전자 변형된 세포라 지칭될 것이다. 예컨대, 네이키드(naked) 핵산 전달, 바이러스 전달, 화학 형질감염, 유전자총법(biolistics) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 핵산 전달 방법이 이용될 수 있다.
- [0404] 세포

- [0405] 본 개시내용은 대상 핵산으로 유전자 변형된, 단리된 유전자 변형된 세포(예를 들어, 시험관내 세포, 생체의 세포, 배양된 세포 등)를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 대상 단리된 유전자 변형된 세포는 대상 항체를 생산할 수 있다. 몇몇 경우에, 유전자 변형된 세포는, 예컨대, 필요로 하는 대상체에게 항체를 전달할 수 있다. 몇몇 경우에, 유전자 변형된 세포는 다중특이적 항체의 생산, 스크리닝 및/또는 발견에 사용될 수 있다.
- [0406] 적합한 세포는 진핵 세포, 예컨대, 포유류 세포, 곤충 세포, 효모 세포; 및 원핵 세포, 예컨대, 박테리아 세포를 포함한다. 숙주 세포로의 대상 핵산의 도입은, 예를 들어, 인산칼슘 침전, DEAE 텍스트란 매개된 형질감염, 리포솜-매개된 형질감염, 전기천공법, 또는 다른 공지된 방법에 의해 영향을 받을 수 있다.
- [0407] 적합한 포유류 세포는 1차 세포 및 불멸화된 세포주를 포함한다. 적합한 포유류 세포주는 인간 세포주, 비-인간 영장류 세포주, 설치류(예컨대, 마우스, 래트) 세포주 등을 포함한다. 적합한 포유류 세포주는, HeL 세포, CHO 세포, 293 세포, 3T3 세포, Vero 세포, Huh-7 세포, BHK 세포, PC12 세포, COS 세포, COS-7 세포, RAT1 세포, 마우스 L 세포, 인간 배아 신장(HEK) 세포, HLHepG2 세포 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0408] 몇몇 경우에, 유용한 포유류 세포는 포유류 조직 또는 기관으로부터 유래된 세포를 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 이용된 세포는 신장 세포이며, 예컨대, 확립된 신장 세포주의 신장 세포, 예컨대, HEK 293T 세포를 포함한다.
- [0409] 몇몇 경우에, 본 개시내용의 세포는 면역 세포일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "면역 세포"는 일반적으로 골수에서 생산되는 조혈 줄기세포(HSC)로부터 유래된 백혈구 세포(백혈구)를 포함한다. "면역 세포"는, 예컨대, 림프구(T 세포, B 세포, 자연 살해(NK) 세포) 및 골수-유래 세포(호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구, 대식세포, 수지상세포)를 포함한다. "T 세포"는 T-헬퍼 세포(CD4+ 세포), 세포독성 T-세포(CD8+ 세포), T-조절 세포(Treg) 및 감마-델타 T 세포를 포함하는, CD3을 발현하는 모든 유형의 면역 세포를 포함한다. "세포독성 세포"는 CD8+ T 세포, 자연 살해(NK) 세포 및 호중구를 포함하며, 여기서 이들 세포는 세포독성 반응을 매개할 수 있다.
- [0410] 몇몇 경우에, 본 개시내용의 다중특이적 항체와 같은 항체를 발현하는 유용한 세포는 생산자 T 세포를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항체를 암호화하는 핵산 서열을 포함하도록 조작된 생산자 T 세포는, 몇몇 경우에, 이를 필요로 하는 대상체에게 항체를 전달하는데 사용될 수 있다.
- [0411] 몇몇 경우에, 본 개시내용의 면역 세포는 MDR1 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 면역 효과기 세포를 포함하고, 여기서 MDR1 결합 도메인은 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 경쇄 CDR(LCDR)을 포함한다. 일 양상에서, the 세포내 신호전달 도메인은 적어도 하나의 공자극 분자, 예컨대, 4-1BB(즉, CD137), CD27 및/또는 CD28로부터 유래된 하나 이상의 기능성 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 세포내 신호전달 도메인은 공자극 분자로부터 유래된 기능성 신호전달 도메인 및 자극 분자로부터 유래된 기능성 신호전달 도메인을 포함할 수 있다.
- [0412] 면역 효과기 세포는 T-세포일 수 있다. 면역 효과기 세포는 자가 세포일 수 있다.
- [0413] 방법
- [0414] 위에서 요약된 바와 같이, 본 개시내용의 방법은 세포를 본 개시내용의 항체와 접촉시키는 방법, 본 개시내용의 항체를 대상체에게 투여하는 것을 수반하는 방법에 따라서 대상체를 치료하는 방법, 예컨대, 항체, 다중특이적 항체, 이중특이적 항체 분자, 조성물 및 제형, 핵산, 발현 벡터, 세포 등을 포함하는 본 출원에 기재된 요소를 제조하는 방법 등을 포함한다.
- [0415] 위에서 요약된 바와 같이, 본 개시내용의 방법은, 예컨대, 암세포 상의 MDR1의 발현의 존재를 검출하거나, 암세포 상의 MDR1의 발현 수준을 측정하거나, 또는 암세포의 사멸을 용이하게 하고/하거나 증대시키기 위하여, 암세포를 본 개시내용의 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다. 몇몇 경우에, 암세포의 사멸은 항체에 의해 결합된 암세포에서 작동하는 면역 반응 또는 면역 세포에 의해 매개된다. 몇몇 경우에, 암세포의 사멸은, 예컨대, 항체에 의해 MDR1 저해의 결과로서, 암세포의 세포 유출의 저해에 의해 매개된다. 몇몇 경우에, 암세포의 사멸은 암세포의 세포 유출의 저해 + (예컨대, 항체의 Fc 영역을 통한) 면역 매개 반응의 조합에 의해 매개된다. 몇몇 경우에, 다중특이적 항체와 접촉된 세포는 다제내성 암세포일 수 있다. 암세포를 본 개시내용의 항체와 접촉시키는 것을 수반하는 방법은, 예컨대, 화학요법, 면역요법, 방사선 요법 등을 포함하는, 암세포를 추가의 요법 또는 활성제와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있거나 또는 포함하지 않을 수 있다.

- [0416] 암세포를 본 개시내용의 다중특이적 항체와 접촉시키는 것은 일반적으로, 예컨대, 다중특이적 항체의 부재시 암 세포의 살해의 수준과 비교하여 암 세포의 살해를 향상시킬 것이다. 몇몇 경우에, 추가의 활성제가 이용되는 경우, 추가의 활성제를 단독으로 사용하여 관찰되는 사멸의 수준과 비교하여 향상된 암 세포의 사멸을 볼 수 있다. 다중특이적 항체에 기인하는 암 세포 사멸의 향상의 양은 다를 것이고 암 세포 사멸의 5% 증가에서 적어도 90% 이상, 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 등까지의 범위에 있을 수 있다. 이러한 증가는 하나 이상의 추가의 활성제와 단독으로 접촉하는 것과 비교될 수 있다.
- [0417] 암 세포의 향상된 사멸은, 제한되는 것은 아니지만, 예컨대, 관찰 연구, 시험관내 세포-기반 세포독성 검정, 유세포분석법, 세포 생존력 표지화(예를 들어, 하나 이상의 세포 생존력 염색을 사용하여) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 수단에 의해 평가될 수 있다.
- [0418] 치료 방법
- [0419] 본 개시내용은 암, 특히 MDR1-발현 또는 MRD1-과발현 암을 치료하는 방법, 유효량의 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 항체를, 단독으로(예컨대, 단일요법으로) 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여(예컨대, 조합요법으로) 이를 필요로 하는 개체(예컨대, 이러한 암을 가진 개체)에게 투여하는 것을 수반하는 방법을 제공한다. 본 개시내용의 항체의 투여는 임의의 편리하고도 적절한 전달 경로에 의해 수행될 수 있다.
- [0420] 따라서, 투여는, 예컨대, 주사에 의한 항체 전달, 주입에 의한 항체 전달, 항체를 암호화하는 핵산 또는 발현 벡터의 전달, 항체를 발현하고 분비하는 대상 세포를 대상체에게 투여하는 것에 의한 항체의 전달, MDR1 결합도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 세포 표면 키메라 항원 수용체(CAR) 상에서 발현하는 면역 효과기 세포(예컨대, CAR-T 세포)의 전달 등을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니며, 여기서 MDR1 결합도메인은 표 2에 열거된 항체의 VH 영역과 VL 영역의 쌍의 HCDR 및 LCDR을 포함한다. 제제, 제제를 암호화하는 핵산, 제제를 발현하는 세포 등의 투여는 제제와의 접촉, 핵산과의 접촉, 세포와의 접촉 등을 포함할 수 있다.
- [0421] 몇몇 실시형태에서, 대상 항체의 유효량은, 단독으로(예를 들어, 단일 요법으로) 또는 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합으로(예를 들어, 조합 요법으로) 투여될 때, 1회 이상의 투여량으로, 항체에 의한 치료가 없을 때의 부정적인 증상의 심각도와 비교하여 암의 부정적인 증상을 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 그 이상만큼 저감시키기에 효과적인 양이다.
- [0422] 몇몇 실시형태에서, 대상 항체의 유효량은, 단독으로(예를 들어, 단일 요법으로) 또는 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합으로(예를 들어, 조합 요법으로) 투여될 때, 1회 이상의 투여량으로, 치료되는 개체에서 암을 개선하기(즉, 암의 성장을 둔화시키고, 암의 성장을 중단시키고, 암의 성장을 반전시키고, 암 세포(예컨대, 종양 세포 등)를 살해하기)에 효과적인 양이다. 예를 들어, 대상 항체의 유효량은 개체에서 항체에 의한 치료가 없을 때와 비교하여 암 성장 속도를 저감시키거나 암 크기를 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 또는 그 이상만큼 저감시킬 수 있다.
- [0423] 몇몇 경우에, 대상체는, 하나 이상의 추가적인 시약의 유무에 따라, 예컨대, 대상 항체로 전신으로 치료될 수 있다. "전신 치료"는, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 특이적 종양(예를 들어, 1차 종양 또는 한정된 2차 종양) 또는 특이적 암 함유 조직(예를 들어, 간암의 경우에는 간, 혈액암의 경우에는 혈액 등)을 표적화하는 것만을 대상으로 하지 않는 치료를 의미한다. 전신 치료는 일반적으로 대상체의 신체 전체에 대한 것이고, 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 전신 방사선 요법, 전신 화학요법, 전신 면역요법, 이들의 조합 등을 포함할 수 있다.
- [0424] 몇몇 경우에, 대상체는, 하나 이상의 추가적인 시약의 유무에 따라, 예컨대 대상 항체로 국소적으로 치료될 수 있다. "국소적 치료"는, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 종양(예를 들어, 1차 종양 또는 한정된 2차 종양)의 위치와 특이적으로 관련이 있거나 또는 암 함유 조직(예를 들어, 간암의 경우에는 간, 혈액암의 경우에는 혈액 등)과 특이적으로 관련이 있는 치료를 의미한다. 몇몇 경우에, 국소 치료는 또한 종양 주위의 환경, 예컨대 종양을 둘러싼 조직, 예컨대 종양에 바로 인접한 조직에 영향을 미치기 위한 방식으로 투여될 수 있다. 국소 치료는 일반적으로 종양, 예컨대 1차 종양의 부위를 포함한 암의 부위로부터 떨어진 조직에 영향을 미치지 않거나 그것으로 표적화되지 않을 것이다. 대상 항체에 더하여 또는 이것과 조합하여 투여될 수 있는 유용한 국소 치료

는, 예를 들어, 수술, 국소 방사선 요법, 국소 냉동요법, 국소 레이저 요법, 국소 국부 요법, 이들의 조합 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0425] 몇몇 실시형태에서, 대상 치료 방법은 대상 항체 및 하나 이상의 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 수반한다. 적합한 추가적인 치료제는, 화학요법제, 방사선 요법 시약, 면역요법 시약, 다른 항체 또는 다중특이적 항체 작용제 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 발명의 다중특이적 항체를 투여하는 대상 단계 전에, 동안에 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있는 추가적인 요법은, 예를 들어, 암의 유형, 대상체의 병력, 일반적인 건강 상태 및/또는 임의의 동반 질병 등을 포함한 많은 요인들에 따라 달라질 것이다. 유용한 암 요법은, 예를 들어, 방사선 요법, 화학요법, 면역요법 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0426] 방사선 요법은 빔(beam)과 같이 외부에서 적용되는 공급원으로부터, 또는 작은 방사성 공급원의 이식에 의해 전달되는 x선 또는 감마선을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0427] 암 치료에서 사용하기에 적합한 항체는 네이키드 항체, 예컨대, 트라스투주맵(Herceptin), 베바시주맵(Avastin™), 세톡시맵(Erbix™), 파니투무맵(Vectibix™), 이필리루맵(Yervoy™), 리톡시맵(Rituxan), 알렘투주맵(Lemtrada™), 오파투무맵(Arzerra™), 오레고보맵(OvaRex™), 람브롤리주맵(MK-3475), 페르투주맵(Perjeta™), 라니비주맵(Lucentis™) 등, 및 접합된 항체, 예컨대, 켄트루주맵 오조가미신(Mylortarg™), 브렌톡시맵 베도틴(Adcetris™), 90Y-라벨링된 이브리투모맵 티옥세탄(Zevalin™), 131I-라벨링된 토시투모마(Bexxar™) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0428] 암 치료에 사용하기에 적합한 항체는 또한 종양-연관 항원에 대해 발생한 항체를 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다. 이러한 항원은 CD20, CD30, CD33, CD52, EpCAM, CEA, gpA33, Mucins, TAG-72, CAIX, PSMA, 폴레이트-결합 단백질, 강글리오사이드(예컨대, GD2, GD3, GM2 등), Ley, VEGF, VEGFR, 인테그린 알파-V-베타-3, 인테그린 알파-5-베타-1, EGFR, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP, 테나신(Tenascin), 예정사-리간드 1(PD-L1), 안드로겐 수용체(AR), 브루톤 티로신 키나제(BTK), BCR-Abl, c-kit, PIK3CA, EML4-ALK, KRAS, ALK, ROS1, AKT1, BRAF, MEK1, MEK2, NRAS, RAC1, ESR1, CTLA-4, LAG-3 및 TIM-3 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이들 항체는 본 명세서에서 제공되는 항-MDR1 항체와 조합 요법으로서, 또는 적어도 이들 항체 중 하나의 항원 결합 부분과 본 명세서에서 제공되는 항-MDR1 항체의 항원-결합 부분을 포함하는 다중특이적 항체로서 투여될 수 있다.

[0429] 통상의 암 요법은 또한 예컨대, 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 암에 대해 표적화된 요법을 포함한다: 아도-트라스투주맵 엠탄신(Kadcyla) 표적화 HER2(ERBB2/neu)(유방암에서의 사용에 대해 승인됨); 아파티닙(Gilotrif) 표적화 EGFR(HER1/ERBB1), HER2(ERBB2/neu)(비-소세포 폐암에서의 사용에 대해 승인됨); 알데스류킨(Proleukin) 표적화(신장 세포 암종, 흑색종에서의 사용에 대해 승인됨); 알렉티닙(Alecensa) 표적화 ALK(비-소세포 폐암); 알렘투주맵(Campath) 표적화 CD52(B-세포 만성 림프구성 백혈병에서의 사용에 대해 승인됨); 아테졸리주맵(Tecentriq) 표적화 PD-L1(요로 상피 암종, 비-소세포 폐암에서의 사용에 대해 승인됨); 아벨루맵(Bavencio) 표적화 PD-L1(Merkel 세포 암종); 악시티닙(Inlyta) 표적화 KIT, PDGFRβ, VEGFR1/2/3(신장 세포 암종에서의 사용에 대해 승인됨); 벨리루맵(Benlysta) 표적화 BAFF(홍반성 낭창(Lupus erythematosus)에서의 사용에 대해 승인됨); 벨리노스타트(Beleodaq) 표적화 HDAC(말초 T-세포 림프종(lymphoma)에서의 사용에 대해 승인됨); 베바시주맵(Avastin) 표적화 VEGF 리간드(자궁경부암, 결장직장암, 나팔관암(Fallopian tube cancer), 교아종(Glioblastoma), 비-소세포 폐암, 난소암, 복막암, 신장 세포 암종에서의 사용에 대해 승인됨); 블리나투모맵(Blinicyto) 표적화 CD19/CD3(급성 림프아구성 백혈병(전구체 B-세포)에서의 사용에 대해 승인됨); 보르테조밋(Velcade) 표적화 프로테아솜(다발성 골수종(Multiple myeloma), 맨틀 세포(Mantle cell) 림프종에서의 사용에 대해 승인됨); 보수티닙(Bosulif) 표적화 ABL(만성 골수형성성 백혈병에서의 사용에 대해 승인됨); 브렌톡시맵 베도틴(Adcetris) 표적화 CD30(호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma), 역형성 대세포 림프종에서의 사용에 대해 승인됨); 브리가티닙(Alunbrig) 표적화 ALK(비-소세포 폐암(ALK+)에서의 사용에 대해 승인됨); 카보잔티닙(Cabometyx, Cometriq) 표적화 FLT3, KIT, MET, RET, VEGFR2(갑상선 수질암, 신장 세포 암종에서의 사용에 대해 승인됨); 카르필조밋(Kyprolis) 표적화 프로테아솜(다발성 골수종에서의 사용에 대해 승인됨); 세리티닙(Zykadia) 표적화 ALK(비-소세포 폐암에서의 사용에 대해 승인됨); 세톡시맵(Erbix) 표적화 EGFR(HER1/ERBB1)(결장직장암, 두경부의 편평세포암에서의 사용에 대해 승인됨); 코비메티닙(Cotellic) 표적화 MEK(흑색종에서의 사용에 대해 승인됨); 크리조티닙(Xalkori) 표적화 ALK, MET, ROS1(비-소세포 폐암에서의 사용에 대해 승인됨); 다브라페닙(Tafinlar) 표적화 BRAF(흑색종, 비-소세포 폐암에서의 사용에 대해 승인됨); 다라투무맵(Darzalex) 표적화 CD38(다발성 골수종에서의 사용에 대해 승인됨); 다사티닙(Sprycel) 표적화 ABL(만성 골수형성성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병에서의 사용에 대해 승인됨); 데노수맵(Xgeva) 표적화 RANKL(뼈

의 거대 세포 종양에서의 사용에 대해 승인됨); 디누톡시맵(Unituxin) 표적화 B4GALNT1(GD2)(소아 신경아세포종(Pediatric Neuroblastoma)에서의 사용에 대해 승인됨); 두르발루맵(Imfinzi) 표적화 PD-L1(요로 상피 암종에서의 사용에 대해 승인됨); 엘로투주맵(Empliciti) 표적화 SLAMF7(CS1/CD319/CRACC)(다발성 골수종에서의 사용에 대해 승인됨); 에나시데닙(Idhifa) 표적화 IDH2(급성 골수성 백혈병에서의 사용에 대해 승인됨); 에를로티닙(Tarceva) 표적화 EGFR(HER1/ERBB1)(비-소세포 폐암, 췌장암에서의 사용에 대해 승인됨); 에베롤리무스(Afinitor) 표적화 mTOR(췌장, 위장, 또는 폐 기원 신경내분비 종양, 신장 세포 암종, 비절제 뇌실막하 거대 세포 성상세포종, 유방암에서의 사용에 대해 승인됨); 제피티닙(Iressa) 표적화 EGFR(HER1/ERBB1)(비-소세포 폐암에서의 사용에 대해 승인됨); 이브리투모맵 티옥세탄(Zevalin) 표적화 CD20(비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)에서의 사용에 대해 승인됨); 이브루티닙(Imbruvica) 표적화 BTK(만성 림프구성 백혈병, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's Macroglobulinemia)에서의 사용에 대해 승인됨); 이델라리십(Zydelig) 표적화 PI3K δ(만성 림프구성 백혈병, 여포성 B-세포 비-호지킨 림프종, 소림프구성 림프종에서의 사용에 대해 승인됨); 이마티닙(Gleevec) 표적화 키트, PDGFR, ABL(GI 간질 종양(키트+), 용기성 피부섬유육종(Dermatofibrosarcoma protuberans), 다발성 혈액 악성 종양에서의 사용에 대해 승인됨); 이필리무맵(Yervoy) 표적화 CTLA-4(흑색종에서의 사용에 대해 승인됨); 익사조맵(Ninlaro) 표적화 프로테아솜(다발성 골수종에서의 사용에 대해 승인됨); 리파티닙(Tykerb) 표적화 HER2(ERBB2/neu), EGFR(HER1/ERBB1)(유방암(HER2+))에서의 사용에 대해 승인됨); 렌바티닙(Lenvima) 표적화 VEGFR2(신장 세포 암종, 갑상선암에서의 사용에 대해 승인됨); 미도스타우린(Rydapt) 표적화 FLT3(급성 골수성 백혈병(FLT3+))에서의 사용에 대해 승인됨); 네시투무맵(Portrazza) 표적화 EGFR(HER1/ERBB1)(편평세포 비-소세포 폐암에서의 사용에 대해 승인됨); 네라티닙(Nerlynx) 표적화 HER2(ERBB2/neu)(유방암에서의 사용에 대해 승인됨); 닐로티닙(Tasigna) 표적화 ABL(만성 골수형성성 백혈병에서의 사용에 대해 승인됨); 니라파립(Zejula) 표적화 PARP(난소암, 나팔관암, 복막암에서의 사용에 대해 승인됨); 니볼루맵(Opdivo) 표적화 PD-1(결장직장암, 두경부 편평세포 암종, 호지킨 림프종, 흑색종, 비-소세포 폐암, 신장 세포 암종, 요로 상피 암종에서의 사용에 대해 승인됨); 오비누투주맵(Gazyva) 표적화 CD20(만성 림프구성 백혈병, 여포성 림프종에서의 사용에 대해 승인됨); 오파투무맵(Arzerra, HuMax-CD20) 표적화 CD20(만성 림프구성 백혈병에서의 사용에 대해 승인됨); 올라파립(Lynparza) 표적화 PARP(난소암에서의 사용에 대해 승인됨); 올라라투맵(Lartruvo) 표적화 PDGFR α(연조직 육종에서의 사용에 대해 승인됨); 오시메르티닙(Tagrisso) 표적화 EGFR(비-소세포 폐암에서의 사용에 대해 승인됨); 팔보시클립(Ibrance) 표적화 CDK4, CDK6(유방암에서의 사용에 대해 승인됨); 파니투무맵(Vectibix) 표적화 EGFR(HER1/ERBB1)(결장직장암에서의 사용에 대해 승인됨); 파노비노스타트(Farydak) 표적화 HDAC(다발성 골수종에서의 사용에 대해 승인됨); 파조파닙(Votrient) 표적화 VEGFR, PDGFR, 키트(신장 세포 암종에서의 사용에 대해 승인됨); 켈브롤리주맵(Keytruda) 표적화 PD-1(고전적 호지킨 림프종, 흑색종, 비-소세포 폐암(PD-L1+), 두경부 편평세포 암종, 고체 종양(MSI-H)에서의 사용에 대해 승인됨); 페르투주맵(Perjeta) 표적화 HER2(ERBB2/neu)(유방암(HER2+))에서의 사용에 대해 승인됨); 포나티닙(Iclusig) 표적화 ABL, FGFR1-3, FLT3, VEGFR2(만성 골수형성성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병에서의 사용에 대해 승인됨); 라무시루맵(Cyramza) 표적화 VEGFR2(결장직장암, 위암 또는 위식도 접합부(GEJ) 선암종, 비-소세포 폐암에서의 사용에 대해 승인됨); 레고라페닙(Stivarga) 표적화 키트, PDGFR β, RAF, RET, VEGFR1/2/3(결장직장암, 위장관 간질성 종양, 간세포 암종에서의 사용에 대해 승인됨); 리보시클립(Kisqali) 표적화 CDK4, CDK6(유방암(HR+, HER2-))에서의 사용에 대해 승인됨); 리톡시맵(Rituxan, Mabthera) 표적화 CD20(비-호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 류머티스성 관절염(Rheumatoid arthritis), 다발혈관염(polyangiitis)를 동반한 육아종증(Granulomatosis)에서의 사용에 대해 승인됨); 리톡시맵/히알루로니다제 인간(Rituxan Hycela) 표적화 CD20(만성 림프구성 백혈병, 확산성 큰 B-세포 림프종, 여포성 림프종에서의 사용에 대해 승인됨); 로미덱신(Istodax) 표적화 HDAC(피부 T-세포 림프종, 말초 T-세포 림프종에서의 사용에 대해 승인됨); 루카파립(Rubraca) 표적화 PARP(난소암에서의 사용에 대해 승인됨); 톡소리티닙(Jakafi) 표적화 JAK1/2(골수섬유증(Myelofibrosis)에서의 사용에 대해 승인됨); 실톡시맵(Sylvant) 표적화 IL-6(다중심적 캐슬먼 병(Multicentric Castleman's disease)에서의 사용에 대해 승인됨); 시폴류셀-T(Provence) 표적화(전립선암에서의 사용에 대해 승인됨); 소니데집(Odomzo) 표적화 스무스엔드(Smoothened)(기저 세포 암종에서의 사용에 대해 승인됨); 소라페닙(Nexavar) 표적화 VEGFR, PDGFR, 키트, RAF(간세포 암종, 신장 세포 암종, 갑상선 암종에서의 사용에 대해 승인됨); 텀시롤리무스(Torisel) 표적화 mTOR(신장 세포 암종에서의 사용에 대해 승인됨); 토시투모맵(Bexxar) 표적화 CD20(비-호지킨 림프종에서의 사용에 대해 승인됨); 트라메티닙(Mekinist) 표적화 MEK(흑색종, 비-소세포 폐암에서의 사용에 대해 승인됨); 트라스투주맵(Herceptin) 표적화 HER2(ERBB2/neu)(유방암(HER2+), 위암(HER2+))에서의 사용에 대해 승인됨); 반데타닙(Caprelsa) 표적화 EGFR(HER1/ERBB1), RET, VEGFR2(갑상선 수질암에서의 사용에 대해 승인됨); 베무라페닙(Zelboraf) 표적화 BRAF(흑색종에서의 사용에 대해 승인됨); 베네토클락스(Venclexta) 표적화 BCL2(만성 림프구성 백혈병에서의 사용에 대해 승인됨); 비스모데

집(Erivedge) 표적화 PTCH, 스무스엔드(기저 세포 암종에서의 사용에 대해 승인됨); 보리노스타트(Zolanza) 표적화 HDAC(피부 T-세포 림프종에서의 사용에 대해 승인됨); 지브-아플리버셉트(Zaltrap) 표적화 PIGF, VEGFA/B (결장직장암에서의 사용에 대해 승인됨); 등. 이들 항체는 본 명세서에서 제공되는 항-MDR1 항체와의 조합 요법으로서 투여될 수 있다.

[0430] 본 개시내용의 방법과 관련하여 사용하기에 적합한 생물학적 반응 개질제는, (1) 티로신 키나제 (RTK) 활성의 저해제; (2) 세린/트레오닌 키나제 활성의 저해제; (3) 종양-관련 항원 길항제(antagonist), 예컨대 종양 항원에 특이적으로 결합하는 항체; (4) 아포토시스(apoptosis) 수용체 아고니스트(agonist); (5) 인터류킨-2; (6) 인터페론- α ; (7) 인터페론- γ ; (8) 집락-자극 인자; (9) 혈관 형성 저해제; 및 (10) 종양 괴사 인자의 길항제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0431] 화학요법제 또는 항신생물제는 암 세포의 증식을 감소시키는 비-펩타이드성(즉, 비-단백질성) 화합물이고, 세포 독성제 및 세포정지제를 포함한다. 화학요법제의 비제한적인 예는 알킬화제(예컨대, 니트로소유레아), 대사길항물질(예컨대, 메토트렉세이트), 항종양 항생제(예컨대, 안트라사이클린), 식물 알칼로이드(예컨대, 빈카 알칼로이드, 탁산 등), 국소이성화효소 저해제 및 스테로이드 호르몬을 포함한다.

[0432] 세포 증식을 감소시키는 작용을 하는 제제는 당업계에 공지되어 있고 널리 사용된다. 이러한 제제는 알킬화제, 예컨대 질소 머스타드, 니트로소유레아, 에틸렌이민 유도체, 알킬 설포네이트, 및 트라이아젠을 포함하며, 제한되는 것은 아니지만, 메클로레타민, 사이클로포스파마이드(CytosanTM), 멜팔란(L-사르코라이신), 카무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 세무스틴(메틸-CCNU), 스트렙토조신, 클로로조토신, 유라실 머스타드, 클로르메틴, 이포스파마이드, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌티오포스포아민, 부설판, 다카바진 및 테모졸로마이드를 포함한다.

[0433] 대사길항물질 제제는 엽산 유사체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체, 및 아데노신 데아미나제 저해제를 포함하며, 제한되는 것은 아니지만, 시타라빈(CYTOSAR-U), 시토신 아라비노사이드, 플루오로유라실(5-FU), 플록슈리딘(FudR), 6-티오구아닌, 6-머캅토피린(6-MP), 펜토스타틴, 5-플루오로유라실(5-FU), 메토트렉세이트, 10-프로파길-5,8-다이데아자폴레이트(PDDF, CB3717), 5,8-디데아자테트라하이드로폴산(DDATHF), 류코보린, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴 및 젬시타빈을 포함한다.

[0434] 적합한 천연 생성물 및 이의 유도체(예를 들어, 빈카 알칼로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인, 및 에피포도필로톡신)는 Ara-C, 파클리탁셀(Taxol[®]), 도세탁셀(Taxotere[®]), 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 아자티오프린; 브레퀴나르; 알칼로이드, 예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신 등; 포도필로톡신, 예컨대, 에토포사이드, 테니포사이드 등; 항생제, 예를 들어, 안트라사이클린, 다우노루비신 하이드로클로라이드(다우노마이신, 루비도마이신, 세루비딘), 이다루비신, 독소루비신, 에피루비신 및 모르폴리노 유도체 등; 폐독시존 비스사이클로펩타이드, 예컨대, 닥티노마이신; 염기성 당펩타이드, 예를 들어, 블레오마이신; 안트라퀴논 글리코사이드, 예를 들어, 플리카마이신(미트라마이신); 안트라세네디온, 예를 들어, 미복산트론; 아지리노피롤로 인돌리온, 예를 들어, 미토마이신; 대환식 면역억제제, 예컨대, 사이클로스포린, FK-506(타크롤리무스, 프로그래프), 라파마이신 등; 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0435] 다른 항-증식성 세포독성제는 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 레록사핀, 사이클로포스파마이드, 이포스아마이드 및 드롤록사핀이다.

[0436] 항증식성 활성을 가진, 미소관에 영향을 미치는 제제가 또한 사용에 적합하며, 알로콜키신(NSC 406042), 할리콘드린 B(NSC 609395), 콜키신(NSC 757), 콜키신 유도체(예를 들어, NSC 33410), 돌스타틴 10(NSC 376128), 메이탄신(NSC 153858), 리족신(NSC 332598), 파클리탁셀(Taxol[®]), Taxol[®] 유도체, 도세탁셀(Taxotere[®]), 티오콜키신(NSC 361792), 트리틸 시스테린, 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 설페이트, 천연 및 합성 에포틸론, 제한되는 것은 아니지만, 예컨대 에포틸론 A, 에포틸론 B, 디스코더몰리드; 에스트라무스틴, 노코다졸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0437] 사용하기에 적합한 호르몬 조절자 및 스테로이드(합성 유사체 포함)는 아드레노코르티코스테로이드, 예를 들어, 프리드니손, 텍사메타손 등; 에스트로겐 및 프로게스틴, 예를 들어, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 에스트라다이올, 클로미펜, 타목시펜; 등; 및 부신피질 억제제, 예를 들어, 아미노글루테티마이드; 17 α -에티닐에스트라다이올; 다이에틸stil베스트롤, 테스토스테론, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스토락톤, 메틸프레드니솔론, 메틸-테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티마이드,

에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 류프롤리드, 플루타미드(Drogenil), 트레미펜(Fareston) 및 졸라텍스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 에스트로겐은 증식 및 분화를 자극하며, 그러므로 에스트로겐 수용체에 결합하는 화합물은 이 활성을 차단하는데 사용된다. 코르티코스테로이드는 T 세포 증식을 저해할 수 있다.

[0438] 다른 화학요법제는 금속 복합체, 예컨대, 시스플라틴(cis-DDP), 카보플라틴 등; 유레아, 예를 들어, 하이드록시 유레아; 및 하이드라진, 예컨대, N-메틸하이드라진; 에피도필로톡신; 국소이성화효소 저해제; 프로카바진; 미톡 산트론; 류코보린; 테가푸르; 등을 포함한다. 관심있는 다른 항-증식성 작용제는 면역억제제, 예를 들어, 마이 코페놀산, 탈리도미드, 테스옥시스페르구아린, 아자스포린, 레플루노미드, 미조리빈, 아자스피란(SKF 105685); Iressa®(ZD 1839, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리닐)프로폭시)퀴나졸린); 등을 포함한다.

[0439] "탁산"은 파클리탁셀뿐만 아니라, 임의의 활성 탁산 유도체 또는 전구약물을 포함한다. "파클리탁셀"(본 명세서 에서 유사체, 제형, 및 유도체, 예를 들어, 도세탁셀, Taxol™, TAXOTERE™(도세탁셀의 제형), 파클리탁셀의 10-데스아세틸 유사체 및 파클리탁셀의 3'-N-데스벤조일-3'-N-t-부톡시카보닐 유사체를 포함하는 것으로 이해되어야 함)은 당업자에게 공지된 기술을 이용하여 쉽게 제조될 수 있거나(또한 WO 94/07882, WO 94/07881, WO 94/07880, WO 94/07876, WO 93/23555, WO 93/10076; 미국 특허 번호 5,294,637; 5,283,253; 5,279,949; 5,274,137; 5,202,448; 5,200,534; 5,229,529; 및 EP 590,267 참조), 또는 다양한 상업적 공급처, 예를 들어, Sigma Chemical Co.(미주리주 세인트루이스 소재)(탁수스 브레비폴리아(*Taxus brevifolia*)의 T7402; 또는 탁수 스 야나넨시스(*Taxus yamanensis*)의 T-1912)로부터 얻어질 수 있다.

[0440] 파클리탁셀은 통상의 화학적으로 입수 가능한 형태의 파클리탁셀뿐만 아니라, 유사체 및 유도체(예컨대, 상기 언급된 바와 같은 Taxotere™, 도세탁셀) 및 파클리탁셀 접합체(conjugate)(예컨대, 아브락산(알부민 결합됨), 파클리탁셀-PEG, 파클리탁셀-텍스트란 또는 파클리탁셀-자일로스를) 또한 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

[0441] 친수성 유도체 및 소수성 유도체 둘 다를 포함한 다양한 공지된 유도체가 용어 "탁산" 내에 포함된다. 탁산 유 도체는 국제 특허 출원 번호 WO 99/18113에서 기재된 갈락토스 및 만노스 유도체; WO 99/14209에서 기재된 피페 라지노 및 다른 유도체; WO 99/09021, WO 98/22451, 및 미국 특허 번호 5,869,680에서 기재된 탁산 유도체; WO 98/28288에서 기재된 6-티오 유도체; 미국 특허 번호 5,821,263에서 기재된 설펜아마이드 유도체; 및 미국 특허 번호 5,415,869에서 기재된 탁솔 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 그것은, 제한되는 것은 아니지 만, WO 98/58927; WO 98/13059; 및 미국 특허 번호 5,824,701에서 기재된 것들을 포함하는 파클리탁셀의 전구 약물을 더 포함한다.

[0442] 유용한 면역요법은 다음을 포함한다: 항-PD-1/PD-L1 면역요법, 및/또는 치료 방법에서 표적화될 수 있는 다른 면역요법 표적, 예컨대, 면역관문(immune check point) 마커, 예컨대, CTLA-4, LAG-3 및 TIM-3. 항-PD-1/PD-L1 면역요법은, 예컨대, 하나 이상의 항-PD-1/PD-L1 치료적 길항제의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하 는 이들 요법을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 이러한 길항제는, 예컨대, OPDIVO®(니볼루맵), KEYTRUDA ®(켄브롤리주맵), Tecentriq™(아테졸리주맵), 두르발루맵(MEDI4736), 두르발루맵(MSB0010718C), BMS-936559(MDX-1105), CA-170, BMS-202, BMS-8, BMS-37, BMS-242 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이들 항체는 본 명세서에서 제공되는 항-MDR1 항체와의 조합 요법으로서 투여될 수 있다.

[0443] CD152로도 알려져 있는 CTLA-4는 CD80 및 CD86에 결합한다. CTLA-4에 대한 항체는 일부 암 유형을 치료하는 것 에 대해 승인되었다. 다른 면역요법과 함께 CTLA-4의 동시 저해 효과는 CTLA-4를 특정 암을 치료하기 위해 다른 면역요법과 조합으로 사용하기 위한 양호한 후보물질로 만든다. TIM-3은 또한 여러 암 유형에 대한 면역요법을 위해 표적화될 수 있다.

[0444] LAG-3는 암 치료에 대해 임상 시험 중이다. 항-LAG-3 면역요법은 (LAG-3 저해 신호를 사전 활성화된 LAG-3+ 세 포로 하향조절함으로써) T 효과기 세포를 활성화시키고, 유도된 (즉 항원-특이적) Treg 억제 활성을 저해할 수 있는 길항제 LAG-3 항체를 이용하는 것들을 포함한다. 유용한 LAG-3 길항제 항체는 텔라틀리맵(BMS-986016; Bristol-Myers Squibb에 의해 개발됨), IMP701(Immutep에 의해 개발됨), TSR-033(항-LAG-3 mAb; TESARO, Inc. 에 의해 개발됨) 등을 포함한다.

[0445] 면역요법은 또한 T 세포-기반 면역요법, 예를 들어, 입양 세포 요법(ACT) 및 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 요법을 포함한다. 예를 들어, 대상체는 대상체의 암에 의해 발현되는 항원을 표적화하도록 조작된 CAR T 세포의 집단이 투여될 수 있다. T 세포-기반 요법은, 몇몇 경우에는, 배양된 면역 세포의 유전적 변형의 유무에 관계없

이, 대상체로부터 세포 샘플, 예컨대 혈액 샘플 또는 종양 생검을 얻는 것, 및 생체 외에서 샘플로부터 면역 세포를 배양하는 것을 수반할 수 있다. 예로서, 면역 세포는 대상체로부터 얻어질 수 있고, 생체 외에서 배양될 수 있고 CAR T 세포의 집단을 생산하기 위해 암에 의해 발현되는 항원에 특이적인 CAR로 변형될 수 있다. 그 다음에, CAR T 세포는 암을 표적화하기 위해 대상체에 재도입될 수 있다. T 세포-기반 면역요법은 치료되는 특정 암에 따라 다양한 방식으로, 예를 들어, 다양한 항원을 표적화함으로써, 다양한 세포 유형 등을 수집/배양함으로써 구성될 수 있다. 이에 더하여, T 세포-기반 면역요법은 전신으로, 예컨대, 정맥내 주사에 의해, 또는 국소적으로, 예를 들어, 주입(예를 들어, 복강내 주입, 늑막 카테터(catheter) 주입 등), 직접 주사 등에 의해 투여될 수 있다.

[0446] 몇몇 경우에, 본 명세서에서 기재된 치료 방법은, 제한되는 것은 아니지만, 예컨대, MDR1 이외의 다제내성 수송체를 포함하는 다제내성 수송체의 하나 이상의 저해제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다제내성 수송체의 유용한 저해제는, 예컨대, 티로신 키나제 저해제, 천연물, microRNA, 및 소분자 저해제를 포함할 수 있다. 다제내성 수송체의 저해제는 ABC 수송체 저해제를 포함한다.

[0447] 본 개시내용의 방법을 사용한 치료에 적합한 개체는 암에 걸린 개체; 암에 걸린 것으로 진단된 개체; 화학요법, 방사선 요법, 항체 요법, 수술 등으로 암에 대해 치료되고 있는 개체; (예를 들어, 화학요법, 방사선 요법, 항체 요법, 수술 등 중 하나 이상으로) 암에 대해 치료되었고, 치료에 대해 반응하는데 실패한 개체; (예를 들어, 화학요법, 방사선 요법, 항체 요법, 수술 등 중 하나 이상으로) 암에 대해 치료되었고, 처음에는 치료에 반응하였지만 나중에는 재발한, 즉, 암이 재발한 개체를 포함한다.

[0448] 본 개시내용의 방법은, 예를 들어, 1차 암, 2차 암, 재성장 암, 재발암, 난치성 암 등을 포함한 다양한 암을 표적화하고 치료하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 몇몇 경우에, 본 발명의 방법은 대상체에서 확인된 1차 암의 초기 치료로서 이용될 수 있다. 몇몇 경우에, 본 발명의 방법은, 예를 들어, 사전 치료에 대해 난치성인 암에 걸린 대상체, 사전 치료 후 재성장하는 암에 걸린 대상체, 사전 치료에 대해 혼합된 반응(예를 들어, 대상체에서 적어도 하나의 종양에 대해 양성 반응 및 대상체에서 적어도 제2 종양에 대해 음성 또는 중성 반응)을 나타내는 대상체 등에서 비-1차(예를 들어, 2차 또는 그 이후) 치료로서 이용될 수 있다.

[0449] 몇몇 경우에, 본 개시내용의 방법은 약물 내성 암, 예컨대, 다제내성 암에 걸린 대상체를 치료하는데 이용될 수 있다. 다제내성(MDR)은 많은 암들이 화학요법 약물에 대한 저항성을 발달시켜, 약물-저항성 종양의 최소한의 세포 사멸 및 확장을 일으키는 기전이다. MDR 암은, 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 유출 펌프의 증가된 발현, 약물의 감소된 흡수, 세포 사멸 또는 아포토시스의 저해, 약물 대사 조절 등을 포함하는 하나 이상의 저항성 기전을 수반할 수 있다. 몇몇 경우에, 본 발명의 방법은 MDR을 방지하거나, 반전시키거나 또는 피할 수 있다.

[0450] 몇몇 경우에, 본 개시내용의 방법은 제1 제제와 상이한 제2 제제와 조합으로 본 명세서에서 기재된 대상 항체의 유효량으로 제1 제제에 대해 저항성인 암에 걸린 대상체를 치료하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 경우에, 대상체의 암은 제1 화학요법제에 대해 저항성일 수 있고 대상체는 제 화학요법제와 상이한 제2 화학요법제와 조합으로 본 명세서에서 기재된 대상 항체의 유효량을 투여함으로써 치료될 수 있다. 제1 화학요법제와 제2 화학요법제의 다양한 조합은, 예컨대, 치료되는 암의 유형, 저항성이 발달할 가능성 등에 따라 이용될 수 있다.

[0451] 많은 암이 약물 내성을 발달시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 및 다른 이유에 대해 본 발명의 방법은, 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질 암종, AIDS-관련 암(예를 들어, 카포시 육종(Kaposi Sarcoma), 림프종 등), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 유기형/간상 종양(Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor), 기저 세포 암종, 담관암(간장 외(Extrahepatic)), 방광암, 골암(예를 들어, 유잉 육종(Ewing Sarcoma), 골육종(Osteosarcoma) 및 악성 섬유 조직구종(Malignant Fibrous Histiocytoma) 등), 뇌간교종(Brain Stem Glioma), 뇌 종양(예를 들어, 성상세포종, 중추신경계 배아 종양 종양, 중추신경계 생식 세포 종양, 두개인두종(Craniopharyngioma), 뇌실막종(Ependymoma) 등), 유방암(예를 들어, 여성 유방암, 남성 유방암, 소아 유방암 등), 기관지 종양, 버킷 림프종(Burkitt lymphoma), 유암종(예를 들어, 소아, 위장 등), 원발 병소 불명 암종, 심장(심장) 종양, 중추신경계(예를 들어, 비정형 유기형/간상 종양, 배아 종양, 생식 세포 종양, 림프종 등), 자궁경부암, 소아암, 척색종(Chordoma), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수형성성 백혈병(CML), 만성 척수종식성 신생물, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, Duct(예를 들어, 담관, 간장 외 등), 관상 제자리 암종(DCIS), 배아 종양, 내막암, 뇌실막종, 식도암, 감각신경 모세포종, 유잉 육종, 두개의 생식 세포 종양, 고환외 생식 세포 종양, 간장 외 담관암, 안암(예를 들어,

어, 안내 흑색종, 망막아종 등), 골 섬유 조직구종(Fibrous Histiocytoma of Bone)(예를 들어, 악성, 골육종 등), 담낭암, 위장암(위암), 위장관 유암종, 위장관 간질성 종양(GIST), 생식 세포 종양(예를 들어, 두개외, 고환외, 난소, 고환 등), 임신성 영양막병(Gestational Trophoblastic Disease), 신경교종, 모양세포성 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포암(간암), 조직구종(Histiocytosis)(예를 들어, 랑게르한스 세포(Langerhans Cell) 등), 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 도세포 종양(예를 들어, 췌장 내분비 종양 등), 카포시 육종, 신장암(예를 들어, 신장 세포, 윌름스 종양(Wilms tumor), 소아 신장 종양 등), 랑게르한스 세포 조직구종, 후두암, 백혈병(예를 들어, 급성 림프아구성(ALL), 급성 골수성(AML), 만성 림프구성(CLL), 만성 골수형성성(CML), 모양세포 등), 구순암 및 구강암, 간암(원발성), 소엽 제자리 암종(LCIS), 폐암(예를 들어, 비-소세포, 소세포 등), 림프종(예를 들어, AIDS-관련, 버킷, 피부 T-세포, 호지킨, 비-호지킨, 1차 중추신경계(CNS) 등), 마크로 글로불린혈증(예를 들어, 발덴스트롬 등), 남성 유방암, 골 악성 섬유 조직구종 및 골육종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종(Mesothelioma), 잠복 원발성을 가진 전이성 편평세포 경부암, NUT 유전자를 수반하는 중간선 암종, 구강암, 다발성 내분비선 신생물 증후군(Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome), 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상 식육종(Mycosis Fungoides), 골수이형성 증후군(Myelodysplastic Syndrome), 골수이형성/척수증식성 신생물, 골수형성성 백혈병(예를 들어, 만성(CML) 등), 골수성 백혈병(예를 들어, 급성(AML) 등), 척수증식성 신생물(예를 들어, 만성 등), 비강암 및 부비동암, 비인두암, 신경아세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암, 구강암, 구강암(예를 들어, 구순 등), 구인두암, 골육종 및 골 악성 섬유 조직구종, 난소암(예를 들어, 상피, 생식 세포 종양, 저악성 잠재적 종양 등), 췌장암, 췌장 내분비 종양(도세포 종양), 유두종증(Papillomatosis), 부신경절종(Paraganglioma), 부비동암 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬 친화성 세포종(Pheochromocytoma), 뇌하수체 종양, 흉막 폐 아세포종(Pleuropulmonary Blastoma), 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신장세포암(신장암), 신우뇨관, 이행세포암, 망막아종, 횡문근육종(Rhabdomyosarcoma), 타액선암, 육종(예를 들어, 유잉, 카포시, 골육종, 횡문근육종, 연조직, 자궁 등), 세자리 증후군(Sezary Syndrome), 피부암(예를 들어, 소아, 흑색종, 메르켈(Merkel) 세포 암종, 비흑색종 등), 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평세포 암종, 편평세포 경부암(예를 들어, 잠복 원발성, 전이성 등), 위암(위암), T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우뇨관 이행세포암, 신우뇨관암, 요도암, 자궁암(예를 들어, 자궁내막 등), 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 윌름스 종양 등을 포함하는 다양한 암을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0452] 본 명세서에서 기재된 치료 방법은, 몇몇 경우에는, 이전에 하나 이상의 통상적인 치료를 거친 대상체에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 종양학의 경우에서, 본 명세서에서 기재된 방법은, 몇몇 경우에는, 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 통상적인 화학요법, 통상적인 방사선 요법, 통상적인 면역요법, 수술 등을 포함한 통상적인 암 요법 이후에 수행될 수 있다. 몇몇 경우에, 본 명세서에서 기재된 방법은 대상체가 통상적인 요법에 대해 반응하지 않거나 난치성일 때 사용될 수 있다. 몇몇 경우에, 본 명세서에서 기재된 방법은 대상체가 통상적인 요법에 반응했을 때 사용될 수 있다.

[0453] 몇몇 경우에, 본 발명의 방법은 사전 암 요법 이후에 남아있는 최소 잔존 질환(MRD)에 대해 대상체를 표적화하거나, 치료하거나 또는 최소 잔존 질환을 제거하는데 이용될 수 있다. MRD의 표적화, 치료 및/또는 클리어런스(clearance)는 사전 치료에 대해 난치성이거나 난치성인 것으로 결정되었는지 여부에 관계없이 본 방법을 사용하여 추구될 수 있다. 몇몇 경우에, 본 발명의 방법은 MRD가 사전 치료 또는 본 명세서에서 기재된 다중특이적 항체를 이용하는 것 이외의 하나 이상의 이용 가능한 치료 옵션에 대해 난치성인지 결정한 후에 MRD의 대상체를 표적화하거나, 치료하거나 또는 MRD를 제거하는데 이용될 수 있다.

[0454] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서의 항체는, 다제내성암을 포함하는, 제한 없이, 1종 이상의 화학요법제 및/또는 생물학적 제제에 반응하지 않거나 불량한 반응을 보이거나, 또는 저항성이거나 난치성인 암을 비롯한, MDR1-발현 또는 -과발현 혈액암 및 고형 종양의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 항체에 의해 치료되는 암은 또 다른 공동자극 분자, 예컨대, 4-1BB(즉, CD137), CD27 및/또는 CD28을 추가로 발현 또는 과발현한다.

[0455] 바람직하게는, 본 발명의 항-MDR1 항체에 의해 치료될 수 있는 암은 인간 악성종양에서 면역조절 역할을 하고 종양 침습 및 전이에 관여하는 것으로 알려진 세포 표면 분자인 CD47을 추가로 과발현한다. MDR1 및 CD47을 둘 다 발현하는 암의 치료에 사용되는 항-MDR1 항체는 바람직하게는 MDR1 및 CD47 둘 다에 대한 결합 친화도를 갖는 다중특이적(예컨대, 이중특이적)이다.

[0456] 본 명세서에 개시된 항체는 단일 제제(단일요법)로서 또는 다른 치료 방식과 조합하여 이러한 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 다른 치료 방식은, 예를 들어, 적어도 1종의 추가의 활성제, 예컨대, 화학요법제, 다제내성 수

송체의 저해제, 면역요법제, 또는 이들의 조합물의 투여를 포함한다. 치료는 화학요법제 및/또는 생물학적 제제의 유효량 감소, 부작용 감소 또는 회피, 및/또는 난치성 또는 약물 내성(다제 내성 포함) 암을 가진 환자의 치료 반응 개선을 비롯한 다른 치료 옵션에 대한 종양 반응을 개선할 수 있다. 표적화된 종양은, 제한 없이, 백혈병, 예컨대, 급성 골수성 백혈병(AML) 및 급성 림프모구 백혈병(ALL), 난소암, 결장직장암, 위암, 유방암, 요로상피암, 신장암 및 폐암을 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서의 항-MDR1 항체의 투여는 타산, 예컨대, 파클리탁셀 및/또는 도세탁셀, 안트라사이클린, 예컨대, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 또는 이다루비신, 특히 독소루비신, 및/또는 빈카 알칼로이드, 예컨대, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 또는 비노렐빈, 특히 빈블라스틴 또는 빈크리스틴에 의한 치료에 대한 환자 반응을 개선시킨다.

[0457] 몇몇 경우에, 본 방법은 감시를 위해 예방적으로 이용될 수 있다. 예를 들어, 필요로 하는 대상체는 검출 가능한 질환이 없지만, 예를 들어, 약물 내성 암을 포함한 재발성 암에 걸릴 위험이 있을 때 본 명세서에서 기재된 단일 또는 다중특이적 항체 중 하나 이상을 수반하는 치료가 투여될 수 있다. 몇몇 경우에, 예방적 접근법은 대상체가 약물 내성인 것으로 예측되거나 약물 내성이 될 것으로 예상되는 원발성 암에 걸릴 위험이 특히 높을 때 이용될 수 있다. 몇몇 경우에, 예방적 접근법은 대상체가 이전에 암에 대해 치료되었고 약물 내성의 재발 또는 발달의 위험이 있을 때 이용될 수 있다.

[0458] 몇몇 경우에, 본 개시내용의 방법은 하나 이상의 마커 또는 치료적 표적의 발현에 대해 암을 분석하는 단계를 수반할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 경우에, 방법은 암이 사전 결정된 임계치보다 높은 MDR1, 사전 결정된 임계치보다 높은 암-연관 항원, 또는 둘 다를 발현하는지를 결정하기 위해 대상체의 암 샘플을 분석하는 단계를 수반할 수 있다.

[0459] 몇몇 경우에, 대상체가 본 개시내용의 항체로 치료되는지는 MDR1 발현 평가, 암-연관 항원 발현 또는 둘 다를 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 몇몇 경우에, 암이 사전 결정된 임계치에서 또는 이 보다 높게 MDR1을 발현한다면, 대상체는 본 개시내용의 항-MDR1 항체 또는 본 개시내용의 다중특이적 항체로 처리될 수 있고, 암이 사전 결정된 임계치보다 낮게 MDR1을 발현한다면, 대상체는 항-MDR1 항체로 치료될 수 없지만, 본 개시내용의 다중특이적 항체로 치료될 수 있다.

[0460] MDR1 및/또는 암-연관 항원 수준을 분석하기 위해, 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 유동세포분석법, 핵산-기반 분석(예를 들어, 증폭, 시퀀싱(sequencing) 등), 세포 계산법, 면역조직화학 등을 포함한 임의의 편리한 분석이 이용될 수 있다. 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 암 생검 샘플을 포함한 임의의 편리한 생물학적 샘플이 이용될 수 있다. 하나 이상의 마커 및/또는 표적의 발현을 평가하기에 유용한 사전 결정된 임계치는 상응하는 대조군에 대한 측정된 발현 수준의 비교를 포함한 임의의 편리하고 적절한 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 몇몇 경우에, 샘플에서 검정되는 MDR1 및/또는 암-연관 항원의 수준에 유용한 사전 결정된 임계치는 참조 세포, 예컨대 건강한/정상 세포에서 측정된 바와 같이 MDR1 및/또는 암-연관 항원의 수준에 상응할 수 있다.

[0461] 제조 방법

[0462] 위에서 요약된 바와 같이, 본 개시내용의 방법은 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 항체를 제조 및/또는 식별하는 방법을 포함한다. 대상 항체는 임의의 공지된 방법, 예컨대, 단백질 합성; 재조합 DNA 방법; 등에 대한 통상적인 합성 방법에 의해 생산될 수 있다.

[0463] 대상 항체가 단쇄 폴리펩타이드인 경우, 이것은 표준 화학적 펩타이드 합성 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 폴리펩타이드가 화학적으로 합성되는 경우, 합성은 액체상 또는 고체상을 통해 진행될 수 있다. 서열의 C-말단 아미노산이 불용성 지지체에 부착된 후 서열의 나머지 아미노산이 순차적으로 추가되는 고체상 폴리펩타이드 합성(SPPS)은 대상 항체의 화학적 합성에 적합한 방법의 예이다. SPPS의 다양한 형태, 예컨대, Fmoc 및 Boc는 대상 항체를 합성하는데 이용 가능하다.

[0464] 표준 재조합 방법은 대상 항체의 생산에 사용될 수 있다. 예를 들어, 선택적으로 불변 영역에 연결된 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 암호화하는 핵산은 발현 벡터로 삽입된다. 경쇄 및 중쇄는 동일한 또는 상이한 발현 벡터에서 클로닝될 수 있다. 면역글로불린 사슬을 암호화하는 DNA 절편은 면역글로불린 폴리펩타이드의 발현을 보장하는 발현 벡터(들)의 대조군 서열에 작동 가능하게 연결된다. 발현 대조군 서열은 프로모터(예를 들어, 자연적으로 회합된 또는 이중성 프로모터), 신호 서열, 인핸서 요소, 및 전사 종결 서열을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 발현 대조군 서열은 진행 생물 숙주 세포(예를 들어, COS 또는 CHO 세포)를 형질전환하거나 형질감염시킬 수 있는 벡터 내의 진행 생물 프로모터 시스템일 수 있다. 벡터가 적절한 숙주로 통합되면, 숙주는 높은 수준의

뉴클레오타이드 서열의 발현, 및 항체의 수집 및 정제에 적합한 조건 하에서 유지된다.

- [0465] 유전자 암호의 퇴화로 인해, 다양한 핵산 서열이 각각의 번역글로불린 아미노산 서열을 암호화할 수 있다. 원하는 핵산 서열은 원하는 폴리뉴클레오타이드의 초기 제조된 변이체의 데 노보(de novo) 고체상 DNA 합성 또는 중합체라제 연쇄 반응(PCR) 돌연변이 유발에 의해 생산될 수 있다. 올리고뉴클레오타이드-매개된 돌연변이 유발은 표적 폴리펩타이드 DNA의 치환, 결실 및 삽입 변이체를 제조하기에 적합한 방법의 예이다. 문헌[Adelman et al., DNA 2:183 (1983)]을 참조한다. 간략히 말하면, 표적 폴리펩타이드 DNA는 단일 가닥 DNA 주형에 대한 원하는 돌연변이를 암호화하는 올리고뉴클레오타이드를 혼성체화함으로써 변화된다. 혼성체화 이후, DNA 중합체라제는 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 통합하고, 표적 폴리펩타이드 DNA에서 선택된 변화를 암호화하는 주형의 전체 제2 상보적 가닥을 합성하는데 사용된다.
- [0466] 적합한 발현 벡터는 전형적으로 에피솜 또는 숙주 염색체 DNA의 구성요소로서 숙주 유기체에서 복제 가능하다. 흔히, 발현 벡터는 원하는 DNA 서열로 형질전환된 상피 세포의 검출을 허용하기 위해 선택 마커(예를 들어, 암피실린-내성, 하이그로마이신-내성, 테트라사이클린 내성, 카나마이신 내성 또는 네오마이신 내성)를 함유한다.
- [0467] 에스세리키아 콜라이(*Escherichia coli*)는 대상 항체-암호화 폴리뉴클레오타이드를 암호화하는 데 사용될 수 있는 원핵 숙주 세포의 예이다. 사용하기에 적합한 다른 미생물 숙주는 바실러스(bacillus), 예컨대, 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 및 다른 장내 세균, 예컨대 살모넬라, 세라티아(*Serratia*), 및 다양한 슈도모나스 종을 포함한다.
- [0468] 다른 미생물, 예컨대, 효모가 또한 발현에 유용하다. 사카로마이세스(예를 들어, 사카로마이세스 세레비시애(*S. cerevisiae*)) 및 피치아(*Pichia*)는 적합한 효모 숙주 세포의 예이며, 적합한 벡터는 원하는 경우 발현 대조군 서열(예를 들어, 프로모터), 복제 기원, 종결 서열 등을 갖는다. 전형적인 프로모터는 3-포스포글리세레이트 키나제 및 다른 당 분해 효소를 포함한다. 유도성 효모 프로모터는 다른 것들 중에서도 알코올 데하이드로게나제, 아이소시토크롬 C, 및 말토스 및 갈락토스 활용을 담당하는 효소로부터의 프로모터를 포함한다.
- [0469] 미생물에 부가하여, 포유류 세포(예를 들어, 시험관 내 세포 배양물에서 키워진 포유류 세포)는 또한 본 발명의 폴리펩타이드(예를 들어, 번역글로불린 또는 그 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드)를 발현하고 생산하는데 사용될 수 있다. 문헌[Winnacker, From Genes to Clones, VCH Publishers, N.Y., N.Y. (1987)]을 참조한다. 적합한 포유류 숙주 세포는 CHO 세포주, 다양한 Cos 세포주, HeLa 세포, HEK 세포, 골수종 세포주, 및 형질전환된 B-세포 또는 하이브리도마(hybridoma)를 포함한다. 이들 세포에 대한 발현 벡터는 발현 대조군 서열, 예컨대 복제 기원, 프로모터 및 인핸서(Queen et al., Immunol. Rev. 89:49 (1986)), 및 필수적인 정보 처리 부위, 예컨대 리보솜 결합 부위, RNA 스플라이싱 부위, 폴리아데닐화 부위 및 전사 종결자 서열을 포함할 수 있다. 적합한 발현 대조군 서열의 예는 번역글로불린 유전자, SV40, 아데노바이러스, 소 유두종 바이러스(bovine papilloma virus), 사이토메갈로바이러스 등으로부터 유래된 프로모터이다. 문헌[Co et al., J. Immunol. 148:1149 (1992)]을 참조한다.
- [0470] (화학적으로 또는 제조합에 의해) 합성되면, 전체 항체, 이들의 이량체, 개개의 경쇄 및 중쇄, 또는 다른 형태의 대상 항체(예를 들어, scFv 등)는 암모늄 설페이트 침전, 친화도 컬럼, 컬럼 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 정제, 겔 전기영동 등을 포함하는, 당업계의 표준 절차에 따라 정제될 수 있다(일반적으로 문헌[Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, N.Y., (1982)] 참조). 대상 항체는 실질적으로, 예를 들어, 적어도 약 80% 내지 85%, 적어도 약 85% 내지 90%, 적어도 약 90% 내지 95%, 또는 98% 내지 99%, 또는 그 이상 순수할 수 있으며, 예를 들어, 대상 항체 등 이외에 세포 파괴물(cell debris), 거대분자와 같은 오염물질이 없다.
- [0471] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 항체를 생성하는 방법은 후보 항체를 생산하고 활성에 대해 스크리닝하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 방법은 일련의 단계의 사용을 통해 MDR1 및 암-연관 항원 둘 다를 발현하는 세포에 특이적으로 결합하는 다중특이적 항체를 생성할 수 있다. 이러한 방법의 단계는 다중특이적 항체 또는 MDR1-결합 도메인 및 암-연관 항원-결합 도메인을 각각 포함하거나 포함할 것으로 예상되는 복수의 항체를 생산하는 단계; MDR1 및 암-연관 항원을 발현하는 제1 시험 세포를 다중특이적 항체 또는 복수의 항체와 접촉시키는 단계; MDR1 또는 암-연관 항원을 발현하는 제2 세포를 다중특이적 항체 또는 복수의 항체와 접촉시키는 단계; 결합 특이성 비율을 결정하기 위해, 제2 세포로의 다중특이적 항체의 결합과, 제1 세포로의 다중특이적 항체, 또는 복수의 항체의 결합을 비교하는 단계; 및 비율이 사전 결정된 임계치보다 높을 때 다중특이적 항체, 또는 하나 이상의 복수의 항체를 MDR1 및 암-연관 항원 둘 다를 발현하는 세포에 대해 특이적인 것으로 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 비교의 결합을 위해 이러한 임계치가 이용되는 경우, 임계치는 달라질 수 있고

1.5:1 또는 그 이상의 범위에 있을 수 있으며, 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 20:1, 50:1, 100:1 등을 포함한다.

[0472] 본 명세서에서 기재된 세포를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 세포가 이러한 방법에서 사용될 수 있다. 몇몇 경우에, MDR1-단독 발현 세포 및 암-연관 항원-단독 발현 세포 둘 다에 대한 항체의 결합이 수행될 수 있다. 예를 들어, 몇몇 경우에, 방법은 상기 기재된 단계와 관련하여 제2 세포가 암-연관 항원이 아니라 MDR1을 발현하는 경우를 포함할 수 있고 방법은 MDR1을 발현하지 않지만 암-연관 항원을 발현하는 제3 세포를 다중특이적 항체와 접촉시키는 단계를 더 포함한다.

[0473] 몇몇 경우에, 이러한 방법은, 예컨대, 대조군 세포, 대조군 시약 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 대조군을 이용할 수 있다. 유용한 대조군 세포는 하나 이상의 적절한 유전자 또는 단백질의 공지된 발현 또는 공지된 발현의 결핍을 나타내는 것들을 포함한다. 유용한 대조군 시약은, 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어, 대조군 항체, 제한되는 것이 아니라, 예를 들어, 공지된 표적에 대한 단일특이적 항체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 경우에, 본 발명의 이러한 방법은 제1 세포, 제2 세포 및/또는 제3 세포를 단일특이적 항-MDR1 항체 및 단일특이적 항암-연관 항원 항체로부터 선택된 대조군 항체와 접촉시키는 단계를 더 포함할 수 있다. 사용된 특정 방법에 따라, 적절한 경우, 다양한 다른 또는 추가의 대조군이 이용될 수 있다.

[0474] 키트

[0475] 본 개시내용의 양상은 또한 키트를 포함한다. 키트는, 예컨대, 본 명세서에서 기재된 항체, 다중특이적 항체, 시약, 조성물, 제형, 세포, 핵산, 발현 벡터 등의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 대상 키트는 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 대상 항체, 이를 암호화하는 핵산, 또는 대상 핵산을 포함하는 세포. 키트는, 예를 들어, 치료 키트(예컨대, 키트는 항-MDR1 항체 또는 다중특이적 항체 및 예컨대, 1종 이상의 추가의 활성제, 예컨대, 화학요법제를 포함할 수 있음), 항체 생산용 키트, 항체 스크리닝용 키트 등을 포함한 다양한 목적을 위해 구성될 수 있다.

[0476] 키트의 선택적인 구성요소는 달라질 것이며, 예를 들어, 완충제; 프로테아제 저해제; 등을 포함할 수 있다. 대상 키트가 대상 핵산을 포함하는 경우, 핵산은 또한 제한 부위, 다수의 클로닝 부위, 프라이머 부위 등을 가질 수 있다. 키트의 다양한 구성요소는 별개의 용기에 존재할 수 있거나 특정 호환 가능한 구성요소는 원하는 경우 단일 용기로 사전 조합될 수 있다.

[0477] 상기 언급된 구성요소에 더하여, 대상 키트는 대상 방법을 실시하기 위해 키트의 구성요소를 사용하기 위한 지침을 포함할 수 있다. 대상 방법을 실시하기 위한 지침은 일반적으로 적합한 기록 매체에 기록된다. 예를 들어, 지침은 종이 또는 플라스틱 등과 같은 기판에 인쇄될 수 있다. 이와 같이, 지침은 키트의 용기 또는 그 구성요소(즉, 포장 또는 부분포장과 관련됨)의 라벨링에서 포장 삽입물로서 키트에 존재할 수 있다. 다른 실시형태에서, 지침은 적합한 컴퓨터로 판독 가능한 저장 매체, 예를 들어, 콤팩트 디스크-판독 전용 메모리(CD-ROM), 디지털 다목적 디스크(DVD), 디스켓 등에 존재하는 전자식 저장 데이터로서 존재한다. 다른 실시형태에서, 실제 지침은 키트 내에 존재하지 않지만, 원격 소스로부터, 예를 들어, 인터넷을 통해 지침을 얻기 위한 수단이 제공된다. 이 실시형태의 예는 지침을 볼 수 있고 그리고/또는 지침을 다운로드할 수 있는 웹 주소를 포함하는 키트이다. 지침과 같이, 지침을 얻기 위한 이 수단은 적합한 기판 상에 기록되어 있다.

[0478] 개시내용의 예시적인 비제한적인 양상

[0479] 실시형태를 포함하는, 상기 기재된 본 주제의 양상은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 양상 또는 실시형태와 조합으로 유익할 수 있다. 상기 언급된 설명을 제한하지 않으면서, 본 발명의 특정 비제한적 양상이 아래에 제공된다. 본 발명을 읽을 때 당업자에게 분명한 바와 같이, 각각의 넘버링된 양상이 이용되거나 선행하거나 뒤따르는 개개의 넘버링된 양상과 조합될 수 있다. 이것은 이러한 모든 양상의 조합에 대한 지지를 제공하도록 의도되며 하기 명확하게 제공된 양상의 조합에 제한되지 않는다. 본 발명의 사상 또는 범위에서 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있음은 당업자에게 분명한 것이다.

[0480] 1. 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체로서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3)을 포함하는 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁하는, 항체.

[0481] 2. 양상 1에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍을 포함하는 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁하는, 항체.

- [0482] 3. 양상 1에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체 B1.28, B1.261, B1.129, B1.225 및 B1.223로 이루어진 군으로부터 선택된 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해서 경쟁하는, 항체.
- [0483] 4. 양상 1에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 HCDR을 포함하는, 항체.
- [0484] 5. 양상 1 또는 2에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 VL 영역의 LCDR을 포함하는, 항체.
- [0485] 6. 양상 1에 있어서, 항체는
- [0486] 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및 경쇄 CDR(LCDR)을 포함하는, 항체.
- [0487] 7. 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체 분자로서, 상기 항체 분자의 항원-결합 부위는,
- [0488] 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3);
- [0489] 표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3; 또는
- [0490] 표 2에 열거된 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3
- [0491] 를 포함하는, 항체 분자.
- [0492] 8. 양상 7에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 VH 영역과 VL 영역의 쌍의 HCDR 1 내지 3 및 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 분자.
- [0493] 9. 양상 7에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 제1 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 분자.
- [0494] 10. 양상 7에 있어서, 상기 항체는 표 2에 열거된 제2 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 분자.
- [0495] 11. 양상 7에 있어서, 상기 항체 분자는 표 2에 열거된 항체의 가변 경(VL)쇄 및/또는 가변 중(VH)쇄를 포함하는, 항체 분자.
- [0496] 12. 양상 8에 있어서, 상기 항체는,
- [0497] (i) B1.28 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.28 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3;
- [0498] (ii) B1.261 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.261 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3;
- [0499] (iii) B1.129 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.129 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3;
- [0500] (iv) B1.225 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.225 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3;
- [0501] (v) B1.188 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.188 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3;
- [0502] (vi) B1.27 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.27 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3;
- [0503] 또는
- [0504] (vii) B1.223 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.223 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하되, VH 및 VL 영역은 표 2에 열거되어 있는, 항체 분자.
- [0505] 13. 양상 7 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체 분자는 인간 MDR1에 그리고 시노몰구스 MDR1에 결합하는, 항체 분자.
- [0506] 14. 양상 13에 있어서, 상기 항체 분자는 B1.129 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.129 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3, B1.28 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.28 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하거나, 또는 상기 항체 분자는 B1.261 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 B1.261 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 분자.
- [0507] 15. 양상 7 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체 분자는 MDR1의 세포외 도메인에서 루프 1에 결합하는, 항체 분자.
- [0508] 16. 양상 15에 있어서, 상기 항체 분자는 상기 B1.129 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 VL 영역의 LCDR 1 내지 3 또는 상기 B1.223 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체

분자.

- [0509] 17. 양상 7 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체 분자는 암세포에 의한 칼세인, 다우노루비신(Dioc2) 및 로다민 중 하나 이상의 유출을 저해하는, 항체 분자.
- [0510] 18. 양상 17에 있어서, 상기 암세포는 MDR1을 과발현하는 293T 세포인, 항체 분자.
- [0511] 19. 양상 17에 있어서, 상기 암세포는 MES-SA-DX5 암세포인, 항체 분자.
- [0512] 20. 양상 17 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 상기 B1.129 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3 및 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 항체 분자.
- [0513] 21. 세포 표면 상에 발현된 MDR1에 특이적으로 결합하는 항체 분자로서, 상기 항체는,
- [0514] (i) 아미노산 서열: GFTFSRY(서열번호 343)를 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 1; 아미노산 서열: SSGGGN(서열번호 344)을 포함하는 HCDR2; 및 아미노산 서열: GAGDAWFAY(서열번호 345)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 가변 중(VH)쇄; 및
- [0515] (ii) 아미노산 서열: RSSQNIVHSTGNTYLD(서열번호 11)를 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역 (LCDR) 1; 아미노산 서열: KVSNRFS(서열번호 12)를 포함하는 LCDR2; 및 아미노산 서열: FQGSHIPRT(서열번호 13)를 포함하는 LCDR3을 포함하는 가변 경(VL)쇄; 아미노산 서열: EVKVVESGGVLVRPGGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPKRLWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVTVSS(서열번호 287)를 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열: DVVLTSPLSLPVTLGQPASISCRSSQNIVHSTGNTYLDWYQRPQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCFQGSHIPRTFGQGTKLEIK(서열번호 20)를 포함하는 VL쇄;
- [0516] (iii) 아미노산 서열: EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYTMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNSKNSLYLQMNSLRTEALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDDLTVDKSRWQQGVNFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 309)를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열: DVVLTSPLSLPVTGPGEASISCRSSQNIVHSTGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCFQGSHIPRTFGQGTKLEIK(서열번호 21)를 포함하는 경쇄;
- [0517] (iv) 아미노산 서열: GYTFTNY(서열번호 346)를 포함하는 HCDR1; 아미노산 서열: YPGNDD(서열번호 347)를 포함하는 HCDR2; 및 아미노산 서열: GGYRAMDY(서열번호 308)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열: RSSQNIVHSTGNTYLD(서열번호 11)를 포함하는 LCDR1; 아미노산 서열: KVSNRFS(서열번호 12)를 포함하는 LCDR2; 및 아미노산 서열: FQGSHIPRT(서열번호 13)를 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL쇄;
- [0518] (v) 아미노산 서열: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNVMHWVRQAPGQRLWEMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDATVYYCARGGYRAMDYWGQGLTVTVSS(서열번호 294)를 포함하는 VH쇄 및 아미노산 서열: DVVLTSPLSLPVTGPGEASISCRSSQNIVHSTGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCFQGSHIPRTFGQGTKLEIK(서열번호 21)를 포함하는 경쇄;
- [0519] (vi) 아미노산 서열: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNVMHWVRQAPGQRLWEMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDATVYYCARGGYRAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLSKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGVNFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 310)를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열: DVVLTSPLSLPVTGPGEASISCRSSQNIVHSTGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCFQGSHIPRTFGQGTKLEIK(서열번호 21)를 포함하는 경쇄;
- [0520] (vii) 아미노산 서열 GFTFSRY(서열번호 343)를 포함하는 HCDR1; 아미노산 서열: SSGGGN(서열번호 344)를 포함하는 HCDR2; 및 아미노산 서열: GAGDAWFAY(서열번호 345)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열: RSSQSLVHSNGNTYLE(서열번호 290)를 포함하는 LCDR1; 아미노산 서열: KVSNRFS(서열번호 12)를 포함하는

LCDR2; 및 아미노산 서열: QGSHFPRT(서열번호 348)를 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL쇄;

[0521] (viii) 아미노산 서열:
EVKVVESGGVLVRPGGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLWEVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDALYYCARYGAG
DAWFAYWQGTLTVTVSS(서열번호 287)를 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열:
DIVMTQSPLSLPVSLGDPASISCRSSQSLVHSNGNTYLEYLLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHFPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 311)를 포함하는 VL쇄;

[0522] (ix) 아미노산 서열:
EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSAASGFTFSRYTMSWVRQAPGKLEWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNSKNSLYLQMNSLRTEDEALYYCARYGAG
DAWFAYWQGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKVHFFPAPVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFL
YSDLTVDKSRWQGGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 309)를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열:
DIVMTQSPLSLPVSLGDPASISCRSSQSLVHSNGNTYLEYLLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHFPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 311)를 포함하는 경쇄;

[0523] (x) 아미노산 서열: GYTFTNY(서열번호 346)를 포함하는 HCDR1; 아미노산 서열: YPGND(서열번호 347)를 포함하
는 HCDR2; 및 아미노산 서열: GGYRAMDY(서열번호 308)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열:
RSSQSLVHSNGNTYLE(서열번호 290)를 포함하는 LCDR1; 아미노산 서열: KVSNRFS(서열번호 12)를 포함하는 LCDR2;
및 아미노산 서열: QGSHFPRT(서열번호 348)를 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL쇄;

[0524] (xi) 아미노산 서열:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNINMHVVRQAPGQRLWEWMTIYPGNDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDALYYCARGGYR
AMDYWGQGTLLTVTVSS(서열번호 294)를 포함하는 VH쇄 및 아미노산 서열:
DIVMTQSPLSLPVSLGDPASISCRSSQSLVHSNGNTYLEYLLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHFPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 311)를 포함하는 경쇄;

[0525] (xii) 아미노산 서열:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNINMHVVRQAPGQRLWEWMTIYPGNDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDALYYCARGGYR
AMDYWGQGTLLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKVHFFPAPVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQGGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 310)를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열:
DIVMTQSPLSLPVSLGDPASISCRSSQSLVHSNGNTYLEYLLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHFPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 311)를 포함하는 경쇄;

[0526] (xiii) 아미노산 서열: GFTFSRY(서열번호 343)를 포함하는 HCDR1; 아미노산 서열: SSGGGN(서열번호 344)을 포함
하는 HCDR2; 및 아미노산 서열: GAGDAWFAY(서열번호 345)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH쇄; 및 아미노산
서열: RSSQTIVHSNGNTYLE(서열번호 39)를 포함하는 LCDR1; 아미노산 서열: KVKRFS(서열번호 40)를 포함하는
LCDR2; 및 아미노산 서열: FQASHFPRT(서열번호 329)를 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL쇄;

[0527] (xiv) 아미노산 서열:
EVKVVESGGVLVRPGGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLWEVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDALYYCARYGAG
DAWFAYWQGTLTVTVSS(서열번호 287)를 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열:
DVLMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQTIIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVKRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQASHFPRT
FGGGTKLEIK(서열번호 313)를 포함하는 VL쇄;

[0528] (xv) 아미노산 서열:
EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSAASGFTFSRYTMSWVRQAPGKLEWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNSKNSLYLQMNSLRTEDEALYYCARYGAG
DAWFAYWQGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKVHFFPAPVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFL
YSDLTVDKSRWQGGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 309)를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열:
DVLMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQTIIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVKRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQASHFPRT

FGGGTKLEIK(서열번호 313)를 포함하는 VL쇄;

[0529] (xvi) 아미노산 서열: GYTFTNY(서열번호 346)를 포함하는 HCDR1; 아미노산 서열: YPGNDD(서열번호 347)를 포함하는 HCDR2; 및 아미노산 서열: GGYRAMDY(서열번호 308)를 포함하는 HCDR3을 포함하는 VH쇄; 및 아미노산 서열: RSSQTIVHSNGNTYLE(서열번호 39)를 포함하는 LCDR1; 아미노산 서열: KVKSRFS(서열번호 40)를 포함하는 LCDR2; 및 아미노산 서열: FQASHFPRT(서열번호 329)를 포함하는 LCDR3을 포함하는 VL쇄; CDR 5F9/VL B1-89v1

[0530] (xvii) 아미노산 서열: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNINMHVVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYR AMDYWQGQTLVTSS(서열번호 294)를 포함하는 VH쇄 및 아미노산 서열: DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVKSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVIYCFQASHFPRT FGGGTKLEIK(서열번호 313)를 포함하는 경쇄; 또는

[0531] (xviii) 아미노산 서열: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNINMHVVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYR AMDYWQGQTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVKSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 310)를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열: DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVKSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVIYCFQASHFPRT FGGGTKLEIK(서열번호 313)를 포함하는 경쇄

[0532] 를 포함하는, 항체 분자.

[0533] 22. 다제 내성 단백질 1(MDR1) 및 종양 연관 항원(TAA)에 결합하는 이중특이적 항체 분자로서, 상기 항체 분자는 2개의 동일한 가변 경(VL)쇄, 제1 가변 중(VH)쇄 및 제2 VH쇄를 포함하되, 상기 VL쇄는 각각 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제1 VH쇄는 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 TAA에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 경쇄 중 하나와 쌍을 이룰 때 상기 TAA에 결합하는, 이중특이적 항체 분자.

[0534] 23. 양상 22에 있어서, 상기 2개의 VL쇄의 항원-결합 부위는 표 2에 열거된 항체의 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3)을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

[0535] 24. 양상 22 또는 23에 있어서, 상기 제1 VH쇄의 항원-결합 부위는 표 2에 열거된 항체의 중쇄 CDR 1 내지 3(HCDR 1 내지 3)을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

[0536] 25. 양상 22 또는 23에 있어서, 상기 제1 VH쇄는 표 2에 열거된 항체 이외의 항-MDR1 항체의 HCDR 1 내지 3을 포함하되, 선택적으로 상기 제1 VH쇄는 표 2에 열거된 항체 이외의 항-MDR1 항체의 VH쇄의 아미노산 서열을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.

[0537] 26. 양상 25에 있어서, 상기 항-MDR1 항체는 하기를 포함하는, 이중특이적 항체 분자:

[0538] 하기 아미노산 서열을 갖는 15D3 항체의 VH쇄:

[0539] EVKVVESGGVLVRPGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDTALYYCARYGAG DAWFAYWGQGTILVTSA(서열번호 293);

[0540] 하기 아미노산 서열을 갖는 UIC2 항체의 VH쇄:

[0541] AVQLQQSGPELVKTGASVKISCKASGYSFNYYIHVVKQSHGKSLEWIGFISCYNGATFYNQKFKGKATFTVDTSSSTAYMKFNLSLTFEDSAVYYCARLP IQ FGNFYPMQYWGQGTSTVTSS(서열번호 288); 또는

[0542] 하기 아미노산 서열을 갖는 MRK16 항체의 VH쇄:

[0543] EVILVESGGGLVKPGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAMNNLYLQMSSLRSEDTALYYCARYYRY EAWFASWGQGTILVTSA(서열번호 286).

[0544] 27. 양상 26에 있어서, 상기 항-MDR1 항체는 아미노산 서열:

[0545] EVKVVESGGVLVRPGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGX²TYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDTALYYCARYGA

GDAWFAYWGQGLTVTVSS(서열번호 292)를 갖는 VH쇄를 포함하되, X^2 는 N, Q 또는 S이고,

- [0546] 선택적으로 X^2 는 Q 또는 S인, 이중특이적 항체 분자.
- [0547] 28. 양상 22 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 상기 VL쇄(들)는 표 2에 열거된 B1-28 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하고,
- [0548] 선택적으로 상기 VL쇄는 표 2에 열거된 B1-28 항체의 VL쇄의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는
- [0549] 상기 VL쇄(들)는 아미노산 서열:
- [0550] LWVPGSTGDLMTQTPSLPVS LGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPRTFGGGTKLEIK(서열번호 289)을 포함하는 VL쇄를 갖는 항-MDR1 V6 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하고,
- [0551] 선택적으로 상기 VL쇄는 V6 항체의 VL쇄의 아미노산 서열을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.
- [0552] 29. 양상 22 또는 24에 있어서, 상기 VL쇄는 표 2에 열거된 항체 이외의 항-MDR1 항체의 LCDR 1 내지 3을 포함하고, 선택적으로 상기 경쇄는 표 2에 열거된 항체 이외의 항체의 VL쇄의 아미노산 서열을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.
- [0553] 30. 양상 29에 있어서, 상기 항-MDR1 항체는,
- [0554] 아미노산 서열:
- [0555] DVLMTQTPVSLSVSLG DQASISCRSSQSI VHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKISNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQASHFPRTFGGGTKLEIK(서열번호 283)를 포함하는 MRK16 항체의 가변 경쇄;
- [0556] 아미노산 서열:
- [0557] DVLMTQTPSLPVS LGDQASISCRSSQSI VHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRLEAEDLGVYYCFQGSHPRTFGGGTRLEIK(서열번호 284)를 포함하는 15D3 항체의 가변 경쇄; 또는
- [0558] 아미노산 서열:
- [0559] DVVMTQTPRSLPVS LGDQASISCRSSQSL LHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCQSQSTHIPPWTFGGGTKLDIK(서열번호 285)를 포함하는 UIC2 항체의 가변 경쇄
- [0560] 의 LCDR1 내지 3을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.
- [0561] 31. 선행하는 양상들 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는, MDR1을 발현하는 세포에 결합된 경우, 상기 MDR1에 의한 유출을 저해하는, 항체 또는 이중특이적 항체 분자.
- [0562] 32. 양상 22 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 화학요법제에 의한 치료에 대한 암세포의 감수성을 증가시킬 수 있되, 상기 항체와 투여된 경우의 상기 화학요법제의 절반 최대 저해 농도(IC50)는 하기 서열을 갖는 VH쇄:
- [0563] EVKVVESGGVLRPGGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPEKRLEWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDTALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVTVSA(서열번호 293); 및
- [0564] 하기 서열을 갖는 VL쇄:
- [0565] DVLMTQTPSLPVS LGDQASISCRSSQSI VHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRLEAEDLGVYYCFQGSHPRTFGGGTRLEIK(서열번호 284)
- [0566] 를 포함하는 항-MDR1 항체와 공투여되는 경우의 상기 화학요법제의 IC50보다 적어도 5배 낮은, 이중특이적 항체 분자.
- [0567] 33. 양상 22 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 TAA는 CD47인, 이중특이적 항체 분자.
- [0568] 34. 양상 33에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 항-CD47 항체인 5F9의 VH 영역의 HCDR1 내지 3을 포함되되, 상기 VH 영역은 하기 아미노산 서열:
- [0569] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHVVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYSAMDYWGQGLTVTVSS(서열번호 294)을 포함하거나; 또는

- [0570] 상기 이중특이적 항체는 항-CD47 항체인 B6H12의 VH 영역의 HCDR1 내지 3을 포함하되, 상기 VH 영역은 하기 아미노산 서열:
- [0571] EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASGFTFSGYGMSWVRQTPDKRLEWVATITSGGTYTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQIDSLKSEDTAIYFCARSLAG
NAMDYWGQGTSTVSS(서열번호 295)을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.
- [0572] 35. 양상 34에 있어서,
- [0573] 상기 제1 VH쇄는 다음 HCDR 서열: HCDR1: RYTMS(서열번호 301), HCDR2: TISSGGGNTYYPDSVKG(서열번호 302),
TISSGGGQTYYPDSVKG(서열번호 303), 또는 TISSGGGSTYYPDSVKG(서열번호 304) 및 HCDR3: ARYAGDAWFAY(서열번호
349)을 갖는 항-MDR1 항체로부의 VH쇄의 HCDR 1 내지 3을 포함하고; 그리고
- [0574] 상기 VL쇄는 각각 표 2에 열거된 B1-28 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하되, 상기 LCDR 서열은 LCDR1:
RSSQNIHVSTGNTYLD(서열번호 11), LCDR2: KVSNRFS(서열번호 12) 및 LCDR3: FQGSHIPRT(서열번호 13)인, 이중특이
적 항체 분자.
- [0575] 36. 양상 35에 있어서,
- [0576] 상기 제1 VH쇄는
- [0577] EVKVVESGGVLVRPGGSLKLSAASGFTFSRYTMSWVRQTPDKRLEWVATISSGGGX2TYYPDSVKGRFTVSRDNAMSSLYLQMSSLRSEDTALYYCARYGA
GDAWFAYWGQGTSLTVSS(서열번호 291)를 포함하는 아미노산 서열을 포함하되, X2는 N, Q 또는 S이고;
- [0578] 상기 제2 VH쇄는
- [0579] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTNINMHWVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDTSYNQKFKDRVITITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYR
AMDYWGQGTSLTVSS(서열번호 294)를 포함하는 아미노산 서열을 포함하고;
- [0580] 그리고
- [0581] 상기 두 VL쇄는 표 2에 열거된 B1-28 항체의 VL 영역 쇄를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 이중특이적 항
체 분자.
- [0582] 37. 양상 22에 있어서,
- [0583] 상기 제1 VH쇄는 표 2에 제시된 (i) B1.28 항체; (ii) B1.30 항체; (iii) B1.89 항체; (iv) B1.129 항체; (v)
B1.225; (vi) B1.261 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3; 또는 15D3 또는 MRK16 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3을 포함
하고;
- [0584] 동일한 VL쇄는 각각 (i) MRK16 항체의 VL쇄의 LCDR1 내지 3 또는 (ii) V6 항체의 VL쇄의 LCDR1 내지 3을 포함
하고; 그리고
- [0585] 상기 제2 VH쇄는 5F9 항체 또는 B6H12 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.
- [0586] 38. 양상 22에 있어서, 상기 제1 VH쇄는 표 2에 제시된 (i) B1.188 항체; (ii) B1.28 항체; (iii) B1.261
항체; (iv) B1.129 항체; 또는 (v) B1.223 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3을 포함하고; 동일한 VL쇄는 각각 MRK16
항체의 VL쇄의 LCDR1 내지 3을 포함하고; 그리고 상기 제2 VH쇄는 5F9 항체 또는 B6H12 항체의 VH쇄의 HCDR1 내
지 3을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.
- [0587] 39. 양상 38에 있어서, 상기 제1 VH쇄는 표 2에 제시된 (i) B1.188 항체; (ii) B1.28 항체; (iii) B1.261
항체; (iv) B1.129 항체; 또는 (v) B1.223 항체의 VH쇄를 포함하고; 동일한 VL쇄는 각각 MRK16 항체의 VL쇄를
포함하고; 그리고 상기 제2 VH쇄는 5F9 항체 또는 B6H12 항체의 VH쇄를 포함하는, 이중특이적 항체 분자.
- [0588] 40. 양상 27에 있어서, 상기 제1 VH쇄는 표 2에 제시된 B1.225 항체의 VH쇄의 HCDR1 내지 3을 포함하고; 동일한
VL쇄는 각각 MRK16 항체의 VL쇄의 LCDR1 내지 3을 포함하고; 그리고 상기 제2 VH쇄는 5F9 항체 또는 B6H12 항체
의 VH쇄의 HCDR1 내지 3을 포함하는, 이중특이적 항체 분자.
- [0589] 41. 양상 40에 있어서, 상기 제1 VH쇄는 표 2에 제시된 B1.225 항체의 VH쇄를 포함하고; 상기 동일한 VL쇄는 각
각 MRK16 항체의 VL쇄를 포함하고; 그리고 상기 제2 VH쇄는 5F9 항체의 VH쇄를 포함하는, 이중특이적 항체
분자.
- [0590] 42. 선행하는 양상들 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 인간화 경쇄를 포함하는, 항체 분자 또는 이중특이적

항체 분자.

- [0591] 43. 선행하는 양상들 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 인간화 중쇄를 포함하는, 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자.
- [0592] 44. 대상체의 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 선행하는 양상들 중 어느 한 항의 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자로서, 상기 방법은 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자.
- [0593] 45. 양상 44에 있어서, 상기 방법은 상기 항체를 적어도 1종의 추가의 활성제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하되, 상기 적어도 1종의 추가의 활성제는 화학요법제, 다제내성 수송체의 저해제, 면역요법제, 또는 이들의 조합을 포함하는, 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자.
- [0594] 46. 양상 45에 있어서, 상기 적어도 1종의 추가의 활성제는 화학요법제이되, 선택적으로 상기 화학요법제는 탁솔, 빈카 알칼로이드 또는 안트라사이클린인, 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자.
- [0595] 47. 양상 46에 있어서, 치료 중인 상기 대상체는 상기 화학요법제에 의한 치료에 대해 내성이 있는 것으로 결정된 암을 지닌, 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자.
- [0596] 48. 암에 대해서 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 양상 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 항체 분자 또는 양상 22 내지 43 중 어느 하나에 따른 이중특이적 항체 분자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0597] 49. 양상 48에 있어서, 상기 방법은 상기 항체 분자 또는 이중특이적 항체 분자를 적어도 1종의 추가의 활성제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하되, 상기 적어도 1종의 추가의 활성제는 화학요법제, 다제내성 수송체의 저해제, 면역요법제, 또는 이들의 조합물을 포함하는, 방법.
- [0598] 50. 양상 49에 있어서, 상기 적어도 1종의 추가의 활성제는 화학요법제이되, 선택적으로 상기 화학요법제는 탁솔, 빈카 알칼로이드 또는 안트라사이클린인, 방법.
- [0599] 51. 양상 50에 있어서, 치료 중인 대상체는 상기 화학요법제에 대해 내성이 있는 것으로 분류된 암을 갖는, 방법.
- [0600] 52. 양상 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 항체 분자 또는 양상 22 내지 43 중 어느 하나에 따른 이중특이적 항체 분자를 암호화하는 하나 이상의 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산.
- [0601] 53. 양상 52에 따른 하나 이상의 핵산을 포함하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터.
- [0602] 54. 양상 52에 따른 하나 이상의 재조합 발현 벡터로 유전자 변형된 숙주 세포.
- [0603] 55. 면역 효과기 세포로서, MDR1 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하되, 상기 MDR1 결합 도메인은 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR) 및/또는 경쇄 CDR(LCDR)을 포함하는, 면역 효과기 세포.
- [0604] 56. 살아있는 세포에 의해 발현된 MDR1의 유출 활성을 저해하는 방법으로서, 상기 세포를 양상 1 내지 21 중 어느 하나에 따른 항체 또는 항체 분자, 또는 양상 22 내지 43 중 어느 하나에 따른 이중특이적 항체 분자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0605] 57. 양상 56에 있어서, 상기 세포를 MDR1 매개 유출 저해제와 접촉시키는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0606] 58. 양상 56 또는 57에 있어서, 상기 세포를 화학요법제와 접촉시키는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0607] 59. 양상 56 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 세포는 암 세포인, 방법.
- [0608] 60. 양상 59에 있어서, 상기 암 세포는 다제내성 암세포인, 방법.
- [0609] 61. 세포의 세포 표면 상의 MDR1의 발현을 검정하는 방법으로서, 상기 세포를 양상 1 내지 47 중 어느 하나에 따른 항체 분자와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0610] 62. 양상 61에 있어서, 상기 항체는 검출 가능하게 표지된, 방법.
- [0611] 63. 대상체에서 MDR1 발현과 연관된 질환 또는 병태를 진단하기 위한 방법으로서, 상기 대상체로부터의 조직 샘플 또는 세포 샘플을 양상 1 내지 47 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 항체 분자와 접촉시키는 단계를 포함하

는, 방법.

- [0612] 64. 양상 63에 있어서, 상기 항체 분자는 도 19에서의 항체 분자에 도시된 바와 같은 상기 VH 및 VL쇄의 배열을 포함하는, 방법.
- [0613] 65. 의약으로서 사용하기 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체로서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3)을 포함하는 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁하는, 항체.
- [0614] 66. 암 치료용 의약의 제조를 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체의 용도로서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3)을 포함하는 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁하는, 용도.
- [0615] 67. 대상체에서 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 항체는 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3)을 포함하는 항체와 MDR1에 대한 결합에 대해 경쟁하고, 상기 방법은 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0616] 68. 의약으로서 사용하기 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체 분자로서, 상기 항체 분자의 항원-결합 부위는,
- [0617] 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3);
- [0618] 표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3; 또는 표 2에 열거된 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3
- [0619] 을 포함하는, 항체 분자.
- [0620] 69. 암 치료용 의약의 제조를 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체 분자의 용도로서, 상기 항체 분자의 항원-결합 부위는,
- [0621] 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3); 표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3; 또는 표 2에 열거된 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 용도.
- [0622] 70. 대상체에서 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1)에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 항체 분자의 항원-결합 부위는,
- [0623] 표 2에 열거된 항체의 가변 중쇄(VH) 영역 및 가변 경쇄(VL) 영역의 쌍의 중쇄 상보성 결정 영역 1 내지 3(HCDR 1 내지 3) 및 경쇄 CDR 1 내지 3(LCDR 1 내지 3); 표 2에 열거된 항체의 VH 영역의 HCDR 1 내지 3; 또는 표 2에 열거된 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하되, 상기 방법은 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0624] 71. 의약으로서 사용하기 위한, 양상 21에 따른 항체 분자.
- [0625] 72. 암 치료용 의약의 제조를 위한, 양상 21에 따른 항체 분자의 용도.
- [0626] 73. 대상체에서 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 양상 21의 항체 분자를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 방법은 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0627] 74. 의약으로서 사용하기 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1) 및 종양 연관 항원(TAA)에 결합하는 이중특이적 항체 분자로서, 상기 항체 분자는 2개의 동일한 가변 경(VL)쇄, 제1 가변 중(VH)쇄 및 제2 VH쇄를 포함하고, 상기 VL쇄는 각각 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제1 VH쇄는 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 TAA에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 제2 VH쇄는 상기 경쇄 중 하나와 쌍을 이룰 때 상기 TAA와 결합하는, 이중특이적 항체 분자.
- [0628] 75. 암 치료용 의약의 제조를 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1) 및 종양 연관 항원(TAA)에 결합하는 이중특이적 항체 분자의 용도로서, 상기 항체 분자는 2개의 동일한 가변 경(VL)쇄, 제1 가변 중(VH)쇄 및 제2 VH쇄를 포함하되, 상기 VL쇄는 각각 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제1 VH쇄는 MDR1에 대한 항원-결합 부위

를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 TAA에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 경쇄 중 하나와 쌍을 이룰 때 상기 TAA에 결합하는, 용도.

[0629] 76. 암 치료용 의약의 제조를 위한, 대상체에서 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 다제 내성 단백질 1(MDR1) 및 중앙 연관 항원(TAA)에 결합하는 이중특이적 항체 분자를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 항체 분자는 2개의 동일한 가변 경(VL)쇄, 제1 가변 중(VH)쇄 및 제2 VH쇄를 포함하되, 상기 VL쇄는 각각 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제1 VH쇄는 MDR1에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 TAA에 대한 항원-결합 부위를 포함하고, 상기 제2 VH쇄는 상기 경쇄 중 하나와 쌍을 이룰 때 상기 TAA에 결합하고, 상기 방법은 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0630] 77. 이중특이적 분자가 표 2에 열거된 항체의 VL 영역의 LCDR 1 내지 3을 포함하는, 의약으로서 사용하기 위한 양상 74의 이중특이적 분자, 양상 75의 용도 또는 양상 76의 약제학적 조성물.

[0631] 이하의 실시예(들)는 제한에 의해서가 아니라 예시에 의해 제공된다.

[0632] 실시예

[0633] 다음 실시예는 당업자에게 본 발명을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시내용 및 설명을 제공하기 위해 제시되고, 본 발명자들이 본 발명으로 간주하는 것들의 범위를 제한하려는 의도가 아니며 이것은 하기 실험이 수행된 모든 또는 유일한 실험임을 나타내려는 의도이다. 사용된 수치(예컨대, 양, 온도 등)에 관하여 정확도를 보장하려는 노력이 이루어졌지만 일부 실험적 오차 및 편차를 고려해야 한다. 달리 지시되지 않는 한, 부는 중량 부이고, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압 또는 그 부근이다.

[0634] 분자 및 세포 생화학에서 일반적인 방법은 문헌[Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd Ed. (Sambrook et al., HarBor Laboratory Press 2001); Short Protocols in Molecular Biology, 4th Ed. (Ausubel et al. eds., John Wiley & Sons 1999); Protein Methods (Bollag et al., John Wiley & Sons 1996); Nonviral Vectors for Gene Therapy (Wagner et al. eds., Academic Press 1999); Viral Vectors (Kapliff & Loewy eds., Academic Press 1995); Immunology Methods Manual (I. Lefkovits ed., Academic Press 1997); 및 Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures in Biotechnology (Doyle & Griffiths, John Wiley & Sons 1998)](이들의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 인용됨)과 같은 표준 교과서에서 발견될 수 있다. 본 방법에서 언급되거나, 또는 그에 관한 시약, 클로닝 벡터, 세포 및 키트는 BioRad, Agilent Technologies, Thermo Fisher Scientific, Sigma-Aldrich, New England Biolabs (NEB), Takara Bio USA, Inc. 등과 같은 상업적 판매업체뿐만 아니라, 예컨대, Addgene, Inc., American Type Culture Collection(ATCC) 등과 같은 저장기관으로부터 이용 가능하다.

[0635] 실시예 1: 높은 수준의 Pgp를 발현하는 세포(MDR1)에 특이적으로 결합하지만 MDR1의 발현이 저감되거나 또는 없는 세포에 현저히 적거나 또는 결코 결합하지 않는 항체의 생성

[0636] 재료 및 방법

[0637] 항체 생산

[0638] 야생형(WT) 및 돌연변이체 MDR1을 면역화에 사용하였다. 개방 구성에서 펌프를 제한하는 돌연변이를 함유하는 돌연변이체 MDR1 및 폐쇄 구성에서 펌프를 제한하는 돌연변이를 함유하는 또 다른 MDR1 돌연변이체를 생성하였다. 개방 구성에서 제한된 MDR1 돌연변이체를 생성하기 위한 인간 및 마카카 파시쿨라리스 MDR1의 돌연변이는 다음과 같다: E556Q 및 E1201Q. 폐쇄 구성에서 제한된 MDR1 돌연변이체를 생성하기 위한 인간 MDR1의 돌연변이는 다음과 같다: (i) K433M, S434A, K1076M, S1077A; (ii) K433M, S434A, Q475A, K1076M, S1077A, Q1118A; 및/또는 (iii) K433M, S434A, Q475A, R588E, K1076M, S1077A, Q1118A, R1233E. 추가의 MDR1 돌연변이체는 아미노산 잔기 82 내지 99 또는 79 내지 102의 결실과 함께 인간 MDR1의 루프 1에서의 결실을 포함하였다. 치환된 위치에 대한 아미노산 잔기의 넘버링은 인간 MDR1의 서열을 참조한다.

[0639] 야생형(WT) 및 돌연변이된 MDR1이 3T3 세포에서 발현되었다. 암컷 마우스를 8주 동안 다양한 프라임-부스트 전략을 사용하여 MDR1(야생형 또는 돌연변이된) DNA 및/또는 MDR1(야생형 또는 돌연변이된) 발현 세포로 면역화시켰다. 몇몇 경우에, 생성된 항체의 다양성을 증가시키기 위해 하나 초과항원(WT 또는 돌연변이된 MDR1 중 하나 이상)이 면역화에 사용되었다. 비장 및 림프절 세포는 SP2/0 골수종 세포와 융합되었다. 하이브리도마를 유세포 분석법에 의해 항-ABCB1 항체의 존재에 대해 스크리닝한 다음, 세포 사멸 검정에서의 기능적 활성에 대해 스크리닝하였다. 선택된 클로닝된 IgG로부터의 CDR을 포유동물 IgG1 백본 발현 벡터 내로 클로닝하고 전장 IgG1 항체의

발현을 위해 HEK 293 포유동물 세포주 내로 형질감염시켰다.

- [0640] DNA 서열 결정
- [0641] DNA 서열을 이중 가닥 시퀀싱에 의해 결정하였다.
- [0642] *DNA 및 단백질 서열 분석 및 서열 데이터 관리*
- [0643] 벡터 NTI(ThermoFisher) 소프트웨어 패키지를 서열 매핑(mapping), 분석, 주석 및 예시에 사용하였다.
- [0644] *세포 배양 기술 및 항체 생산*
- [0645] 문헌[Current Protocols in Cell Biology (2000), Bonifacino, J. S., Dasso, M., Harford, J. B., Lippincott-Schwartz, J. and Yamada, K. M. (eds.), John Wiley & Sons, Inc.]에서 기재된 표준 세포 배양 기술을 사용한다.
- [0646] 발현 벡터
- [0647] 항체 발현 벡터의 생성을 위해, 중쇄 및 경쇄 DNA 서열의 가변 영역을 포유류 세포주에서의 발현에 대해 최적화된 각각의 포괄적인 수령체 발현 벡터에 사전 삽입된 인간 IgG1 불변 중쇄 또는 인간 IgG1 카파 불변 경쇄로 프레임 내 서브클로닝하였다. 발현될 유전자를 높은 수준의 유전자 발현을 위해 전장 인간 사이토메갈로바이러스(CMV) 급조기 프로모터를 사용하는 pCI-neo 포유류 발현 벡터(Promega)에 클로닝하였다. 2개의 항체 사슬을 2개의 상이한 벡터에 클로닝하였다.
- [0648] 마우스 IgG 중쇄 및 카파 경쇄의 N-말단 신호 서열을 중쇄 및 경쇄 각각의 분비된 발현에 사용하였다. 신호 펩타이드를 발현 중에 절단시켜, 온전한 N-말단을 남겨두었다. Fab 작제물에서, CH1 IgG1 불변 영역의 C-말단을 정제를 위하여 6× His 태그와 융합시켰다.
- [0649] Pgp에 대해서 발생된 단일클론 항체를 재조합 조작된 항체로서 인간 IgG1/카파 발현 벡터에 클로닝하였다.
- [0650] 마우스 하이브리도마 서열로부터의 가변 중쇄 및 경쇄 단편을 얻어, 리더 서열 및 불변 영역의 동일한 백그라운드 클로닝하였다.
- [0651] mAb, Fab'2, Fab 및 이중특이적 mAb의 생산
- [0652] 제조사의 권장 사항에 따라서 포유류 발현 벡터와 함께 현탁액에서 성장하는 Expi293 세포(A14527, ThermoFisher) 세포이 중합체-기반 공동-형질감염을 사용해서 항체 작제물을 발현시켰다.
- [0653] 형질감염 약 6일 후에 세포를 원심분리에 의해 수거하였다. 상세하게는, 형질감염된 배양물 1ml당 총 암호화 DNA 1ug을 Opti-MEM® 배지(Life Technologies)에 희석시키고, 동일한 배지에서 Expifectamine 시약(Life Technologies)과 함께 20분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 이 혼합물을 공기 중 8%의 CO2와 함께 37°C에서 250만개 세포/ml로 Expi293® 발현 배지(Life Technologies) 중 현탁액에서 성장하는 Expi293® 세포에 첨가하였다. 6일 후, 항체 작제물을 함유하는 배지를 원심분리에 의해 수거하였다.
- [0654] *mAb의 정제*
- [0655] Fc를 함유하는 항체 형식을 정제하기 위해, 상청액 1ml당 10μl의 MabSelect™ SuRe™(GE Healthcare)를 수거된 배지에 첨가하고, 4°C에서 밤새도록 계속해서 교반하였다. 다음 날, 단백질 A 레진을 진공 매니폴드 유닛(vacuum manifold unit) (Pall Lifesciences, 미국 소재)을 사용하여 24웰 필터 플레이트에 도포하였다. 레진을 PBS로 세척하고 항체를 50mM 포스페이트 pH 3에서 용출시키고 10x PBS pH 13으로 중화시켰다.
- [0656] Ni Sepharose 6 Fast Flow 히스티딘-태그된 단백질 정제 레진(GE Healthcare)을 사용하여 동일한 절차에 따라 Fab를 정제하였다. 비드를 PBS로 세척한 후 이어서 20mM 이미다졸이 보충된 25mM 포스페이트 완충제 pH 7.4, 150mM NaCl로 세척하였다. 복합체를 500mM 이미다졸이 보충된 2 부피의 25mM 포스페이트 완충제 pH 7.4, 150mM NaCl로 용출시켰다. 마지막으로, 정제된 Fab를 PBS로 완충제 교환하였다. 항-Pgp 단일클론 항체의 크로마토그램은 도 1에 도시되어 있다.
- [0657] (GXII 환원된 및 비환원된) mAb에 대한 분석 시험
- [0658] 최종 단백질 조제물의 순도 및 단량체 함유량을 제조사에 의해 기재된 바와 같이 Protein Express LabChip Kit(Perkin-Elmer)를 사용하여 Caliper's LabChip GXII 상에서 고속대량 분석에 의해 결정하였다. 칩을 0.2% SDS 및 형광 염색 염료를 함유하는 중합체 용액으로 기구 상에서 자동으로 프라이밍하였다(primed). 탈색된 채

널을 SDS 및 염료가 없는 중합체 용액으로 채웠다. 간략히 말하면, 환원 및 비환원 조건의 단백질을 소량(2 내지 5 μ l)의 샘플과 DDT가 있거나 없는 캘리퍼스(caliper) 샘플 완충제를 혼합하여 제조하였다. 샘플을 75℃에서 5분 동안 변성시키고, 2000g에서 3분 동안 원심분리시킨 다음, 실행하였다. LabChip GXII Touch 소프트웨어(Perkin Elmer)에 의해 전기영동도를 생성하였다.

[0659] 시험에 사용되는 시약 세포주: 화학요법에 대한 결합, 친화도, 유출 차단, 세포 감작화

[0660] 인간 배아 신장(HEK) 세포주 HEK 293FT(Life Technologies)를 10% 소태아 혈청(HyClone), 2mM GlutaMAX(Life Technologies), 100 U/ml 페니실린 및 100 g/ml 스트렙토마이신이 보충된 돌베코의 변성 이글 배지(DMEM)에 5% CO₂ 인큐베이션과 함께 37℃에서 유지시켰다.

[0661] 293T 세포를 최적화된 PEIPro™ 형질감염 프로토콜(Polyplus)을 사용하여 pLenti-C-Myc-DDK-P2A-Puro 플라스미드 내 인간 P 당단백질 태그된(tagged) ORF 클론으로 일과성으로 형질감염시켰다. DNA 및 JetPEI®를 대략 10분 동안 부드럽게 혼합하기 전에 각각 배양 배지에서 희석시켰다. 이 혼합은 형질감염 복합체의 형성으로 이어지며, 이것을 세포 배양물에 직접 첨가하였다. 제조사의 프로토콜에 따라 다제내성 직접 염료 유출 분석(Chemicon)을 사용하여 유출 차단을 측정하였다.

[0662] ABCB1 특이적 결합의 검출

[0663] mAb, Fab 및 Fab'2 항체의 결합 특이성은 Pgp를 자연적으로 발현하는 293T 세포주, 인간 Pgp 표적을 과발현하는 293T 미경험 세포, Pgp 녹다운 293T 세포(렌티바이러스 iRNA 처리 후)를 사용하여 FACS에 의해 시험하였다. 간략히 말해서, 상이한 세포주를 얼음 위에서 1시간 동안 다양한 양의 mAb 또는 이중특이적 mAb, 또는 인간 IgG1 아이소형 대조군 항체와 함께 인큐베이션하였다. 세포를 FACS 완충제(0.5% BSA를 함유하는 PBS)로 3회 세척하였다. Alexa647 표지된 염소 항-인간 항체를 2차 항체로서 첨가하고, 샘플을 얼음 위에서 더욱 1시간 동안 인큐베이션하였다. 샘플을 세척하고, BD FACSCanto(BD Biosciences)를 사용해서 분석하였다.

[0664] MDR1-과발현 세포주 생성

[0665] MDR1 과발현 HEK 293T 세포 또는 C6 세포는 포유류 발현 벡터에서 인간 MDR1 cDNA로 형질감염시킨 후, 0.2 mg/ml 또는 0.5 mg/ml에서의 하이그로마이신에 대한 내성을 위한 형질감염체의 다단계 선택에 의해 생성하였다. MDR1 과발현 클론은, 검출 항체인 MRK16-PE와 인큐베이션 후, FACS Aria를 사용하여 분리시켰다.

[0666] 유출 차단 실험 절차

[0667] 인간 MDR1을 발현하는 HEK 293T 세포 또는 인간 MDR1을 발현하는 MES-SA/DX5 세포를 여러 번 세척하고, 페놀 레드 무함유 DMEM에서 ml당 1×10⁶개 세포의 세포 밀도로 50 μ l 분취량/웰로 96웰 플레이트에 분취하였다. 세포를 300nM 내지 1nM 항체와 혼합하고, 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 유출 차단을 결정하기 위하여, 다음과 같이 세포를 B1 형광 기질의 존재 하에 인큐베이션시켰다: 37℃에서 1.5시간 동안 0.6 μ M 로다민; 5 μ M 다우노루비신(DiOC2(3)) 또는 0.6 μ M 칼세인 AM. 이어서, 세포를 2회 세척하고, 최종적으로 200ml PBS에 재현탁시켰다. 로다민, DiOC2(3) 또는 칼세인 AM 형광은 유세포분석법에 의해 측정하였다.

[0668] 세포 결합 검증

[0669] 세포에 대한 항체 결합을 유세포분석법에 의해 평가하였다. 인간 ABCB1을 발현하도록 안정적으로 형질감염된 293T 세포(293T_KPB1_OX)를 유세포분석 완충제(PBS + 2% FBS + 0.02% 아자이드화나트륨)에서 1회 세척하고, 유세포분석 완충제에서 2×10⁶ 세포/ml로 재현탁시키고, 0.1 ml/웰로 96-웰 미세역가 플레이트에 제공하였다. 도면에서, "B1"은 ABCB1(MDR1 또는 Pgp로도 알려짐)을 지칭한다. 재조합 항체를 초기 결합 확인을 위해 5 ug/ml로 세포에 첨가하거나, 또는 유세포분석 완충제에서 100 ug/ml로부터 연속 희석시켰다. 세포를 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 유세포분석 완충제로 2회 세척하였다. 결합된 항체를 PE-표지된 F(ab')₂ 단편 염소 항-인간 IgG(Jackson ImmunoResearch)로 검출하고, Attune NxT 유세포분석기 상에서 평가하였다.

[0670] KPB1에 결합하는 단일클론 항체 적정

[0671] ABCB1 형질감염체에 대한 재조합 항체의 결합 적정은 666.7nM으로부터의 항체의 3-배 연속 희석에 의해 수행하였다. 유세포분석 완충제 중의 희석된 항체를 얼음 위에서 30분 동안 세포와 인큐베이션시켰다. 유세포분석 완충제로 2회 세척 후, 결합된 항체를 유세포분석 완충제로 1:200 희석된 PE-표지된 F(ab')₂ 단편 염소 항-인간 IgG(Jackson ImmunoResearch)로 검출하고, 얼음 위에서 20분 동안 세포와 인큐베이션시켰다. 유세포분석 완충제로 2회 세척 후, 형광을 Attune NxT 유세포분석기 상에서 측정하였다. 데이터는 EC50을 결정하기 위하여

GraphPad Prism 8.0 소프트웨어로 분석하였다.

[0672] 세포독성 검증

[0673] 빈크리스틴 세포독성에 대한 항체의 효과를 인간 급성 림프모구 백혈병(ALL) 세포주인 NALM6의 N6/ADR, 독소루비신-선택된, ABCB1-양성 변이체 상에서 평가하였다. 세포를 백색의 평평한 바닥 96-웰 조직 배양 플레이트에 5000개 세포/웰로 0.05ml의 검정 배지(RPMI-1640 +10% FBS)에서 평판배양하였다. 빈크리스틴을, 100 ug/ml(2X 최종 농도)에서 시험 항체 또는 대조군 항체, 또는 7 uM(2X 최종 농도)에서 소분자 KPB1 저해제인 발스포다르를 함유하는 검정 배지에서 200 uM로부터의 연속 희석에 의해 2X 최종 검정 농도로 준비하였다. 등가량의 용적(0.05ml)의 빈크리스틴/항체 혼합물을 96-웰 플레이트 내 N6/ADR 세포에 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 5% CO2에서 37℃에서 인큐베이션시켰다. 72시간 후, 플레이트를 실온까지 평형화시키고, 제조사의 권장 프로토콜에 따라서 Promega® CellTiter-Glo® 발광 세포 생존력 검정을 사용하여 세포 생존력을 평가하였다. 발광은 Molecular Devices® FlexStation® 3 멀티-모드 마이크로플레이트 리더 상에서 측정하였고, 데이터는 GraphPad Prism 8.0 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[0674] 실시예 2: 항-ABCB1 단일클론 항체의 생체내 효능

[0675] 항-ABCB1 항체 B1.129, B1.261, B1.223, B1.225, B1.188, B1.28 및 B1.226을 면역결핍 마우스에서 종양의 성장에 대한 효과에 대해서 시험하였다. 종양 모델을 생성하기 위하여 다음의 암 세포주를 사용하였다.

[0676] MES-SA DX5: 다제내성 세포주 MES-SA/Dx5(Sigma, 95051031)는 자궁적출술 시에 56세 백인 여성으로부터의 종양으로부터 원래 얻은 인간 자궁 육종 세포주 MES-SA(Sigma 카탈로그 번호 95051030)로부터 유래되었다. Dx5 변이체는 독소루비신에 대해서 100배 내성을 나타내고, 30시간의 배가 시간이 보고되었다. MES-SA/Dx-5 세포는 많은 화학요법제(탁티노마이신, 빈크리스틴, 탁술, 콜히친 포함)에 대한 현저한 교차 내성을 나타내고, 미토마이신 C 및 멜팔란에 대해 중간 정도의 교차 내성을 나타낸다. 블레오마이신, 시스플라틴, 카무스틴, 5-플루오로유라실 또는 메토트렉세이트에 대한 교차 내성은 관찰되지 않았다.

[0677] A2780 ADR: 아드리아마이신-내성 세포주 A2780ADR은 모 A2780 세포주(Sigma 카탈로그 번호 93112519)를 아드리아마이신에 노출시켜 개발되었다. A2780ADR은 멜팔란 및 빈블라스틴에 교차 내성이다. 내성을 유지시키기 위하여, 아드리아마이신을 배지에 첨가해야 한다. 세포는 스피너 배양액에서 현탁액으로 단층으로 성장하고, 면역결핍 마우스에서 종양을 유발한다. 시스플라틴-내성 변이체 A2780cis와 함께 이들 계통은 단일 약물에 대한 노출만이 상이하고, 인간 난소암에서 다면발현성 약물 내성의 발현을 담당하는 분자 변화에 대한 검색을 용이하게 해야 한다.

[0678] MES-SA DX5 및 A2780ADR 세포는 유출 펌프 ABCB1 및 종양 표적 CD47을 발현한다. 15D3VH:MRK16VL::MRK16VL:5F9VH쇄(KB1-1401)를 포함하는 이중특이적 항체는 MES-SA DX5 및 A2780ADR 둘 다에 대한 결합을 나타낸다. KB1-1401 이중특이적 항체는 생체내 연구에서 MES-SA DX5 및 A2780ADR 종양을 파클리탁셀에 감작시킨다. KB1-1401 이중특이적 항체는 또한 KNJY Bis P1.1 또는 KBis1.1로 지칭된다.

[0679] 난소 암종

[0680] 누드 마우스에 A2780 ADR 세포를 이식하여 난소 암종을 모델링하였다. 항-B1 단일클론 항체는 누드 마우스의 A2780 ADR 난소 암종 모델에서 효과적이다. 항-ABCB1 항체 B1.28, B1.261, B1.129, B1.226, B1.223, B1.225, B1.188은 난소 암종(A2780 ADR)의 마우스 모델에서 단일 제제로서 그리고 또한 파클리탁셀과 조합하여 종양 용적을 감소시켰다. 도 5a 내지 도 5c를 참조한다.

[0681] 자궁 육종

[0682] 누드 마우스에 MES-SA DX5 세포를 이식하여 자궁 육종을 모델링하였다. 항-B1 단일클론 항체는 누드 마우스의 MES-SA DX5 자궁 육종 모델에서 효과적이다. 항-ABCB1 항체 B1.261, B1.129 및 B1.223은 자궁 육종(MES-SA DX5)의 마우스 모델에서 종양 용적을 단일 제제로서 그리고 또한 파클리탁셀과 조합하여 감소시켰다. 도 6을 참조한다.

[0683] 도 5c. KPA02는 MRK16으로 알려진 항-ABCB1 항체이다. KPA08은 두 가지 항-ABCB1 항체인 MRK16과 15D3을 조합함으로써 생성된 항-ABCB1 항체이다. KPA08 항체는 15D3으로부터의 2개의 중쇄 및 MRK16으로부터의 2개의 경쇄를 포함한다. KPA01은 15D3으로 알려진 항-ABCB1 항체이다. KPA06은 항-CD47 항체인 5F9이다.

[0684] 15D3 항체(KPA01)는 MES-SA DX5 자궁 육종을 파클리탁셀에 감작시키지 않았다. B1.129 항체는 단일 제제로서 그

리고 파클리탁셀과 함께 15D3 항체(KPA01)보다 종양 성장을 저해하는데 더욱 효과적이었다. B1. 261 및 B.223은 둘 다 MES-SA DX5 자궁 육종을 파클리탁셀에 감작시켰다. 도 6을 참조한다.

[0685] NSG 마우스에 MES-SA DX5 세포를 이식하여 자궁 육종을 모델링하였다. 항-B1 단일클론 항체는 NSG 마우스의 MES-SA DX5 자궁 육종 모델에서 효과적이다. 도 7은 B1.223이 MES-SA DX5 자궁 육종을 파클리탁셀에 감작시키는 것을 나타낸다.

[0686] 도 8은 ABCB1 발현이 파클리탁셀에 대한 MES-SA DX5 자궁 육종의 내성을 필요로 하는 것을 나타낸다. ABCB1 발현을 결여하는 MES-SA DX5 세포(DX5-B1 KO)를 사용하여 형성된 MES-SA DX5 자궁 육종은 파클리탁셀에 민감하다.

[0687] 실시예 3: 항-MDR1 항체의 에피토프 매핑

[0688] MDR1의 2가지 주된 세포의 루프 1 및 4에 대한 표 2에 열거된 항-MDR1 mAb의 결합을 결정하기 위하여, 이들 두 루프를 변경하거나 치환하도록 다양한 돌연변이를 작제하였다. 시노물구스 세포의 루프에 대한 결합을 조사하기 위하여, 표준 기술을 이용해서 인간 MDR1에서 인간 루프를 대체하기 위하여, 시노물구스 MDR1의 세포의 루프 1 및/또는 루프 4를 (C-말단 FLAG 태그로) 이식하였다. 정상 인간 루프에 대한 결합 의존성을 조사하기 위하여, 루프 1에서 결실 79 내지 102 및 결실 82 내지 99를 가진 MDR1 변이체도 생성되었다. 루프 1은 ECD1로도 지칭된다. 루프 4는 ECD4로도 지칭된다. 이들 돌연변이체 MDR1 유출 펌프 변이체는 다양한 항-MDR1 mAb의 결합을 구별하는데 사용될 수 있는 세포를 생성하기 위하여 표준 방법을 사용하여 293T 세포 상에 발현되었다. 상이한 세포를 4°C에서 약 1시간 동안 상이한 항-MDR1 mAb와 인큐베이션시켰다. 세포를 FACS 완충제(0.5% BSA를 함유하는 PBS)로 2회 세척하였다. Alexa647 표지된 염소 항-인간 항체를 2차 항체로서 첨가하고, 샘플을 더욱 1시간 동안 얼음 위에서 인큐베이션시켰다. 샘플을 재차 세척하고 유세포분석법에 의해 분석하였다.

[0689] 도 9는 돌연변이체 인간 MDR1을 사용하여 예비 에피토프 매핑으로부터의 지견을 요약한다. "+"는 WT 인간 ABCB1에 비해서 ECD를 결여하는 돌연변이체 ABCB1에 대한 상당히 저감된 결합에 기초하여, 열거된 ECD가 항체 결합을 필요로 한 것을 나타낸다. "-"는 WT 인간 ABCB1에 비해서 ECD를 결여하는 돌연변이체 ABCB1에 대한 결합의 유의한 변화 부족에 기초하여, 열거된 ECD가 항체 결합을 필요로 하지 않았음을 나타낸다. 예를 들어, 항-MDR1 mAb B1.129는 인간 MDR1에 대한 결합에 대해서 ECD1 및 ECD4를 필요로 한다. 항-MDR1 항체 전부가 ECD4와 접촉한다. KPA01 및 KPA08 항체는 ABCB1에 대한 결합에 대해서 ECD1을 필요로 하지 않는다. 이 데이터는, 표 9에 열거된 많은 항-B1 항체가 ECD1 및 ECD4 결합 둘 다에 대해서 "+"로 나타낸 바와 같이, ECD1 및 ECD4에 존재하는 서열을 포함하는 에피토프에 결합하는 것을 시사한다. 대조적으로, KPA01 및 KPA08 항체는 ECD4 서열을 포함하지만 ECD1 서열을 포함하지 않는 에피토프에 결합한다. ECD1은 인간 ABCB1의 제1 세포의 도메인을 지칭하고, ECD4는 인간 ABCB1의 제4 세포의 도메인을 지칭하고, "기타"는 인간 ABCB1의 세포의 도메인 2 내지 3 및 5 내지 6의 나머지를 지칭한다. ECD1 및 ECD4에 대한 결합만 시험되었다.

[0690] 실시예 4: 항-MDR1 항체의 특성규명

[0691] 항-MDR1 mAb B1.129 및 이의 인간화 버전은 인간 MDR1을 과발현하는 293T 세포주에 대한 또는 시노물구스 MDR1로 형질감염된 293T 세포에 대한 결합에 대해서 평가되었다. 도 10a 내지 도 10b는 B1.129 mAb가 인간(hB1, 도 10A) 및 시노물구스(cB1, 도 10B) MDR1 둘 다에 대해 결합하는 것을 나타낸다. B1.129.hz1은 또한 hB1 및 cB1 둘 다에 더 낮은 친화도로 결합하는 한편 B1.129.hz2는 hB1 또는 cB1에 대한 유의한 결합을 보이지 않았다. B1.129.hz1 및 B1.129.hz2 항체는 표 2에 열거된 인간화 버전 B1.129.huH1-huL1(KV3) 및 B1.129.huH1-huL1(KV1) 각각과 동일하다. 도 10c는 B1.129 항체에 대한 결합 데이터를 요약한다.

[0692] 항-MDR1 mAb B1.28 및 이의 인간화 버전은 인간 MDR1을 과발현하는 293T 세포주에 대한 또는 시노물구스 MDR1로 형질감염된 293T 세포에 대한 결합에 대해서 평가되었다. 도 11은 B1.28 mAb가 hB1 및 cB1 둘 다에 결합하는 것을 나타낸다. B1.28.hz1 mAb는 또한 B1.28 mAb에 비해서 더 낮은 친화도로 hB1 및 cB1 둘 다에 결합한다. B1.28.hz1 항체는 표 2에 열거된 인간화 버전 B1.28 인간1과 동일하다.

[0693] 도 12는 항-MDR1 mAb B1.261의 결합 및 이들의 두 인간화 버전이 hB1 및 cB1에 결합하는 것을 나타낸다.

[0694] MDR1 기질인 칼세인, DIOC2 및 로다민의 유출에 대한 항-MDR1 항체의 효과는 유출 차단 실험 절차에 기재된 바와 같이 평가되었다. 데이터는 도 13에 요약된다.

[0695] 도 13에 나타낸 바와 같이, B1.129 mAb는 항-MDR1 항체 15D3보다 더 큰 정도로 칼세인의 유출을 저해하였다. B1.129 mAb는 또한 두 상이한 hB1 발현 세포주에서의 DIOC2 및 로다민의 유출을 저해하였다. 이와 대조적으로, 15D3은 두 세포주에서의 DIOC2 유출 (-)에 대한 관찰 가능한 효과를 갖지 않고 293T.hB1 세포주에서의 로다민

유출 (+/-)의 낮은 저해가 있는 한편, MES-SA/Dx5 세포에서 로다민 유출에 대한 효과를 갖지 않는다.

[0696] 실시예 5: 항-MDR1 항체에 의한 암세포의 화학감작(Chemosensitization)

[0697] 표 2에 열거된 항-MDR1 항체를 N6ADR 세포에 대한 빈크리스틴의 화학독성에 대한 효과에 대해서 시험하였다. 도 4a 내지 도 4d를 참조한다. 표 7은 많은 항-MDR1 mAb가 빈크리스틴의 세포독성을 또 다른 세포독성제인 발스포다르를 사용하여 달성된 것과 유사하거나 또는 심지어 더 높은 수준으로 증가시켰음을 나타낸다. 표 2에 제공된 항-MDR1 항체의 다수는 빈크리스틴의 화학독성을 40배 이상만큼 증대시켰다. 이들 항체는 표 7에 이탤릭체로 표기한다.

표 7

빈크리스틴에 의한 N6/ADR 세포에 대한 세포독성에
대한 열거된 항-MDR1 항체의 효과

처리	IC50 (pM)
빈크리스틴	4118
Vin+발스포다르	128
Vin+hlgG1	3989
Vin+KPA08	2926
Vin+KB1.27	2829
Vin+B1-28	3343
Vin+KB1.28	2872
<i>Vin+KB1.30</i>	52.2
<i>Vin+KB1.39</i>	90.9
<i>Vin+KB1.85</i>	34.5
<i>Vin+KB1.99</i>	61.9
<i>Vin+KB1.112</i>	73.6
<i>Vin+KB1.178</i>	52.8
<i>Vin+KB1.188</i>	92.9
<i>Vin+KB1.197</i>	17.6
<i>Vin+KB1.198</i>	16.7
<i>Vin+KB1.201</i>	21.6
<i>Vin+KB1.207</i>	9.5
<i>Vin+KB1.217</i>	38.6

[0698]

Vin+KB1.219	10.3
Vin+KB1.223	6.8
Vin+KB1.225	3.5
Vin+B1-226	13.8
Vin+B1-89	62.2
Vin+KB1.129	13.2
Vin+KB1.116	8.7
Vin+KB1.80	3.7
Vin+KB1.261	3.8
Vin+KB1.263	6.2
Vin+KB1.264	19.2
Vin+KB1.269A	32.3
Vin+KB1.271A	88.4
Vin+KB1.276	29
Vin+KB1.278	29
Vin+KB1.273A	29.9
Vin+KB1.275	78.1

[0699]

[0700] 실시예 6: MDR1 및 CD47에 결합하는 이중특이적 항체의 생성

[0701] 15D3VH:B1-28VL:: B1-28VL:5F9VH 이중특이적 항체

[0702] 항-MDR1 항체 15D3의 가변 중쇄(VH), 항-CD47 항체 5F9의 가변 중쇄 및 항-MDR1 항체 "B1-28"로부터의 공통 가변 중쇄(표 2 참조)를 갖는 이중특이적 항체가 생성되었다. 인간 IGHV3 그룹으로부터 프레임워크 영역을 포함하고 15D3 CDR H2에 N56Q/N56S 치환을 포함하는 15D3의 VH쇄의 인간화 버전이 생성되었다. 이들 가변 중쇄(HC)는 본 명세서에서 15D3 Hz0(인간화 15D3 HC); 15D3 Hz1(CDR H2에서의 인간화 15D3 HC+ N56Q 치환); 및 15D3 Hz2(CDR H2에서의 인간화 15D3 HC+ N56S 치환)로 지칭되고, 다음의 아미노산 서열을 갖는다:

[0703] 15D3 Hz0:

[0704] EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYTMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGGNTYYPDSVKGRFTVSRDNSKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVTVSS(서열번호 350)

[0705] 15D3 Hz1:

[0706] EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYTMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGGQTYYPDSVKGRFTVSRDNSKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVTVSS(서열번호 351)

[0707] 15D3 Hz2:

[0708] EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYTMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGGSTYYPDSVKGRFTVSRDNSKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCARYGAGDAWFAYWGQGLTVTVSS(서열번호 352)

[0709] 5F9 항체 가변 중쇄 서열은 다음과 같다:

[0710] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTNVMHWVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYYRAMDYWGQGLTVTVSS(서열번호 294)

[0711] 인간화 B1-28 VL쇄의 서열은 다음과 같다:

[0712] DVVLTSQSLPVLTLGQPASISCRSSQNI VHSTGNLYLDWYQQRPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCFQGSHPRTFGQGTKLEIK(서열번호 20)

[0713] 인간화 B1-28 VH쇄의 서열은 다음과 같다:

[0714] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGLYTMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGSTYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYR

DAWFAYWQGTLTVSS(서열번호 19)

- [0715] 이중특이적 항체는 15D3Hz1 또는 15D3Hz2 가변 영역을 포함하였다. 하전된 쌍 치환 K392D 및 K409D로 인간 IgG1 Fc 영역에 융합된 15D3 가변 중 영역 및 하전된 쌍 치환 E356K 및 D399K로 인간 IgG1 Fc 영역에 융합된 5F9 가변 중 영역.
- [0716] 이중특이적 항체는 결합 적정 및 화학독성 검정을 특징으로 하였다.
- [0717] **세포 결합 검정.** 세포에 대한 항체 결합은 유세포분석법에 의해 평가하였다. 인간 ABCB1(293T_ABCB1_OX)을 발현 하도록 안정적으로 형질감염된 293T 세포를 유세포분석 완충제(PBS + 2% FBS + 0.02% 아자이드화나트륨)에서 1 회 세척하고, 유세포분석 완충제 중 2×10^6 개 세포/㎖로 재현탁시키고, 96-웰 미세적정 플레이트에 0.1 ㎖/웰 로 분배하였다. 재조합 항체를 초기 결합 확인을 위하여 5 ug/㎖로 세포에 첨가하거나, 또는 유세포분석 완충제 중 100 ug/㎖로부터 연속 희석시켰다. 세포를 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션 후에, 세포를 유세포분석 완충 제로 2회 세척하였다. 결합된 항체를 PE-표지된 F(ab')₂ 단편 염소 항-인간 IgG(Jackson ImmunoResearch)로 검 출하고 Attune NxT 유세포분석기 상에서 평가하였다. EC50은 절반 최대 반응을 부여하는 항체의 농도인 것으로 계산된다.
- [0718] **세포독성 검정.** 빈크리스틴 세포독성에 대한 항체의 효과는 인간 급성 림프모구 백혈병(ALL) 세포주인 NALM6의 N6/ADR, 독소루비신-선택된, B1-양성 변이체에 대해 평가하였다. 세포를 흰색 평평한 바닥 96-웰 조직 배양 플 레이트에서 5000개 세포/웰로 분석 배지(RPMI-1640+10% FBS) 0.05㎖에 평판배양하였다. 빈크리스틴을 100 ug/㎖ (2X 최종 농도)의 시험 항체 또는 대조군 항체, 또는 7 uM(2X 최종 농도)의 소분자 B1 저해제인 발스포다르를 함유하는 검정 배지에서 200 uM으로부터 연속 희석시켜 2X 최종 검정 농도로 제조하였다. 동등한 부피(0.05㎖) 의 빈크리스틴/항체 혼합물을 96-웰 플레이트의 N6/ADR 세포에 첨가하였다. 그 다음에 플레이트를 37℃, 5% CO₂ 에서 인큐베이션하였다. 72시간 후, 플레이트를 실온으로 평형화하고 세포 생존력을 제조사의 권장된 프로토콜 에 따라 Promega® CellTiter-Glo® 발광 세포 생존력 검정을 사용하여 평가하였다. 발광을 Molecular Devices ® FlexStation® 3 멀티-모드 마이크로플레이트 리더 상에서 측정하였고 데이터를 GraphPad Prism 8.0 소프트 웨어를 사용하여 분석하였다. 절반 최대 저해 농도(IC50)는 반응(세포 성장)이 50%만큼 저감되는 약물(빈크리스틴 또는 다른 화학요법 세포독성제)의 농도이다.
- [0719] 293T_ABCB1_OX 세포에 대한 이중특이적 항체(BisAb-1 및 BisAb-2)의 세포 결합은 표 3에 요약되어 있다:

표 3

EC50 (nM)	Ab	HC1	HC2	LC
118.4	BisAb-1	15D3 HC-Hz1 DD hIgG1	KT14 IgG1 KK	B1-28 VL 인간화
75.3	BisAb-2	15D3 HC-Hz2 DD hIgG1	KT14 IgG1 KK	B1-28 VL 인간화
14.6	15D3			
0.3	KT14			

- [0720]
- [0721] KT14는 CD47을 지칭한다. 표 3에서의 KT14 항체(Ab)는 항-CD47 항체 5F9이다(아미노산 서열에 대해서 표 5 참조). BisAb-1 및 BisAb-2 둘 다에서, 항-CD47 항체 5F9로부터의 HC를 사용하였다.
- [0722] 빈크리스틴 세포독성에 대한 항체의 효과는 표 4에 요약되어 있다. hIgG1, 15D3 및 MRK16 항체가 빈크리스틴 매 개 세포독성을 강화시키지 않는 한편, Bis-Ab-1 및 BisAb-2 항체는 둘 다 빈크리스틴의 세포독성을 증가시켰다.

표 4

처리	IC50 (nM)
Vin	0.5429
Vin + hlgG1	0.7869
Vin + 15D3	0.4663
Vin + MRK16	0.7335
Vin + BisAb-1	0.0064
Vin + BisAb-2	0.1608

[0723]

[0724]

표 5: 추가의 이중특이적 항체가 생성되었다:

표 5

추가의 이중특이적 항체가 생성되었다:

항체 (VH/VH/VL)	VH/VL	서열	CDR1	CDR2	CDR3
15D3DD /KT14KK/ G2.343	15D3DD VH	EVKVVESGGVLVVRPGGSLKLSC AASGFTFSRYTMSWVRQTPEK RLEWVATISSGGGNTYYPDSVK GRFTVSRDNAMSSLYLQMSSL RSEDALYYCARYGAGDAWFA YWGQGTLLTVSS (서열번호 287)	GFTFSRY (서열번호 343)	SSGGGN (서열번호 344)	GAGDA WFAY (서열번호 345)
	KT14KK VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYFTNRYNMHWVRQAPG QRLEWMGTIYPGNDTSYNQK FKDRVITADTSASTAYMELSSL RSEDATVYYCARGGYRAMDYW GQGTLLTVSS (서열번호 294)	GYFTNY (서열번호 346)	YPGNDD (서열번호 347)	GGYRAM DY (서열번호 308)
	공통 LC: G2.343 (항-ABCG2 항체 LC)	DVLAQTPTLSATIGQSVSISCR SSQSLLHSSGNTYLNWLLQRP QPPQLLIYLVSRLESVPNRFSGS GSGTDFTLKISGVEAEDLGYYC VQSTHAPRTFGGGTKLEKRTV (서열번호 353)	RSSQSLLHS SGNTYLN (서열번호 380)	LVSRLS (서열번호 354)	VQSTHA PRT (서열번호 355)
15D3DD /KT14KK/B1.27	공통 LC: B1.27	DVLLTQTPLSLPVSLGDQASISCR SSQNIHVSTGNTYLDWYLQKPG QSPKLLIYKVSNRFGVDPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDLGYYF CFQGSHIPRTFGGGTKLEIK (서열번호 18)	RSSQNIHVS TGNTYLD (서열번호 11)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHIP RT (서열번호 13)
15D3DD /KT14KK/225v 1	공통 LC: B1.225v1	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASIS CRFSQSIVHSNGNTYLEWYLQK PGQSPKLLIYKVSNRFFGVDPDRF	RFSQSIVHS NGNTYLE	KVSNRFF (서열번호 78)	FQASHFP RT

[0725]

	(항-MDR1 VL)	SGSGSGDFTLKISRVEAEDLGV YYCFQASHFPRTFGGGKLEIK (서열번호 356)	(서열번호 110)		(서열번호 329)
15D3DD /KT14KK/89v1	공통 LC: B1.89v1 (항-MDR1 VL)	DVLMQTQPLSLPVSLGDQASISC RSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKP GQSPKLLIYKVKSRFSGVPDRFS SGSGSGDFTLKISRVEAEDLGVY YCFQASHFPRTFGGGKLEIK (서열번호 313)	RSSQTIVHS NGNTYLE (서열번호 39)	KVSKRFS (서열번호 40)	FQASHFP RT (서열번호 329)
15D3DD /KT14KK/VL6.C DR3mod	공통 LC: VL6.CDR3mod (항-MDR1 VL)	DVLMQTQPLSLPVSLGDQASISC RSSQSLVHSNGNTYLEWYLQKP GQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFS SGSGSGDFTLKISRVEAEDLGVY YCFQGSHPRTFGGGKLEIKRT VAAPSVFIF (서열번호 357)	RSSQSLVHS NGNTYLE (서열번호 290)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 42)
B1.261.huVH4 DD/KT14KK/B1 .261.huL1	B1.261 VH	EVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCT VSGFSLTSYGVHWRQPPGKGL EWLVVIWSDGSTTYSALKSRL TISKDNSKNQVSLKSSVTAADT AVYYCARHGRWLLQRGGAMD YWGQGTMTVSS (서열번호 126)	GFSLSY (서열번호 358)	WSDGS (서열번호 359)	HGRWLL QRGGA MDY (서열번호 121)
	공통 LC: B1.261.huL1	DVVMTQAPKFMSTSVGDRVSV TCRASQNVGSYIAWYQQKLGQ SPKALIYSASYRCSGVPDRFTGS GAGTDFLTIRNVQSEDLAEYFC QQYNSYPLTFGGGKLEIK (서열번호 122)	RASQNVGS YIA (서열번호 123)	SASYRCS (서열번호 124)	QQYNSY PLT (서열번호 125)

[0726]

B1.261.huVH4 DD/KT14KK/M RK16.huLC	공통 LC: MRK16.huL C	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC RSSQSIVHSTGNTYLEWYQQR GQPPRLIYKISNRFSGVPDRFS GSGAGTDFTLKISRVEAEDVG VY YCFQASHFPRTFGGGTKLEIK (서열번호 360)	RSSQSIVHS TGNTYLE (서열번호 25)	KISNRFS (서열번호 328)	QASHFPR T (서열번호 364)
B1.28DD/KT14 KK/B1.28	B1.28DD VH	DVLLTQTPLSLPVS LGDQASISC RSSQNIVHSTGNTYLDWYLQKP GQSPKLLIYKISNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VY FCFQGSHIPRTFGGGTKLEIK (서열번호 18)	RSSQNIVHS TGNTYLD (서열번호 11)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHIP RT (서열번호 13)
B1.188VH:MR K16VL::MRK16 VL:5F9VH	B1.188 VH	EVMLVESGGALVKPGGSLKLS C AASGFTFSNYAMSWVRQTPEK RLEWVATISSGGSYTYPPDSVKG RFTISRDNARNTLYLQMSSLRSE DTAMYCCARGYGNFAWFAYW GQGT LVT VSA (서열번호 66)	NYAMS (서열번호 35)	TISSGGSY TYPPDSVK G (서열번호 52)	GYGNFA WFAY (서열번호 32)
	5F9 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYFTNYNMHWVRQAPG QRLEWMGTIYPGNDTSTYNQK FKDRVITADTSASTAYMELSSL RSEDTAVYYCARGGYRAMDYW GQGT LVT VSS (서열번호 294)	NYNMH (서열번호 306)	TIYPGND D (서열번호 307)	GGYRAM DY (서열번호 308)
	공통 LC (MRK16)	DVLM TQT PVSLSVSLGDQASISC RSSQSIVHSTGNTYLEWYLQKP GQSPKLLIYKISNRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VY YCFQASHFPRTFGGGTKLEIK (서열번호 283)	RSSQSIVHS TGNTYLE (서열번호 25)	KISNRFS (서열번호 328)	FQASHFP RT (서열번호 329)

[0727]

B1.225VH:MR K16VL::MRK16 VL:5F9VH	B1.225VH	EVQLVESGGALVKPGGSLKLSA ASGFTFSNYGMSWVRQTPEKR LEWVATISSGGSYTYYPDTVKGR FTISRDNAKNTLHLQMSSLRSED TALYYCARRGTNDWFGYWG QGTLVTVSA (서열번호 105)	NYGMS (서열번호 106)	TISSGGSY TYYPDTVK G (서열번호 107)	RGTNDA WFGY (서열번호 108)
	5F9VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNYNMHWVRQAPG QRLEWMGTIYPGNDDTSYNQK FKDRVITADTSASTAYMELSSL RSEDVAVYYCARGGYRAMDYW GQGTLLTVSS (서열번호 294)	NYNMH (서열번호 306)	TIYPGNDD TSYNQKFK D (서열번호 307)	GGYRAM DY (서열번호 308)
	공통 LC (MRK16)	DVLTMTQTPVSLVSLGDQASISC RSSQSIVHSTGNTYLEWYLQKP GQSPKLLIYKISNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY CFQASHFPRTFGGGKLEIK (서열번호 283)	RSSQSIVHS TGNTYLE (서열번호 25)	KISNRF (서열번호 328)	FQASHF RT (서열번호 329)
B1.28VH:B1.28 VL:: B1.28VL:5F9V H	B1.28VH	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSA ASGFTFGLYTMSWVRQTPELRL EWVATISSGGSNITYPDSVKGR FTISRDNAKNNLFLQMNSLRSE DTALYYCARYRYDAWFAYWG QGTLVTVSS (서열번호 14)	LYTMS (서열번호 15)	TISSGGSN TYYPDSVK G (서열번호 16)	YYRYDA WFAY (서열번호 17)
	5F9VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTNYNMHWVRQAPG QRLEWMGTIYPGNDDTSYNQK FKDRVITADTSASTAYMELSSL RSEDVAVYYCARGGYRAMDYW GQGTLLTVSS (서열번호 294)	NYNMH (서열번호 306)	TIYPGNDD TSYNQKFK D (서열번호 307)	GGYRAM DY (서열번호 308)
	B1.28LC	DVLLTQTPLSLPVSLGDQASISC RSS (서열번호 361)	QNIVHSTG NTY (서열번호 362)	LDWYLQK PGQSPKLL IY	KVS

[0728]

				(서열번호 363)	
B1.28.huVH1:B 1.28.huVL::B1. 28.huVL: 5F9huVH3	B1.28.huV H1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSC AASGFTFGLYMSWVRQAPGK GLEWVATISSGGSENTYYPDSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARYRYDAWFAY WGQGTLVTVSS (서열번호 19)	LYTMS (서열번호 15)	TISSGGSN TYYPDSVK G (서열번호 16)	YYRYDA WFAY (서열번호 17)
	5F9.huVH3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGYFTNYNMHWVRQAPG KGLEWMGTIYPGNDDTSYNQK FKDRVTSRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCARGGYRAMDY WGQGTLVTVSS (서열번호 365)	NYNMH (서열번호 306)	TIYPGNDD TSYNQKFK D (서열번호 307)	GGYRAM DY (서열번호 308)
	B1.28.huLC	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASISC RSSQNIVHSTGNTYLDWYQQR PGQSPRLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCFQGSHPRTFGQGTKLEIK (서열번호 20)	RSSQNIVHS TGNTYLD (서열번호 11)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 13)
B1.28huVH1:B 1.28.huVL:: B1.28.huVL: 5F9huVH7	B1.28.huV H1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSC AASGFTFGLYMSWVRQAPGK GLEWVATISSGGSENTYYPDSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARYRYDAWFAY WGQGTLVTVSS (서열번호 19)	LYTMS (서열번호 15)	TISSGGSN TYYPDSVK G (서열번호 16)	YYRYDA WFAY (서열번호 17)
	5F9.huVH7	QVQLVQSGSELKPGASVKVSC KASGYFTNYNMHWVRQAPG QGLEWMGTIYPGNDDTSYNQ KFKDRFVFLDTSVSTAYLQISSL KAEDTAVYYCARGGYRAMDY	NYNMH (서열번호 306)	TIYPGNDD TSYNQKFK D (서열번호 307)	GGYRAM DY (서열번호 308)

[0729]

		WGQGTTVTVSS (서열번호 366)			
	B1.28.huLC	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASIS CRSSQNIVHSTGNTYLDWYQ QRPQGSPRLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGYYFCFQGSHPRTFGQGT KLEIK (서열번호 20)	RSSQNIVHS TGNTYLD (서열번호 11)	KVSNRFS (서열번호 12)	FQGSHP RT (서열번호 13)
B1.28VH:MRK 16VL:: MRK16VL: 5F9VH	B1.28VH	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLS AASGFTFGLYTMSWVRQTPE RRLEWVATISSGGSNTYYPDS VKGRFTISRDNNAKNNLFLQMN SLRSEDALYYCARYRYDAW FAYWGQGTTLTVSS (서열번호 14)	LYTMS (서열번호 15)	TISSGGSN TYYPDSVK G (서열번호 16)	YYRYDA WFAY (서열번호 17)
	공통 LC (MRK16)	DVLMTQTPVSLSVSLGDQASI SCRSSQSIHSTGNTYLEWYLQ KPGQSPKLLIYKISNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYYCFQASHFPRTFGGGTK LEIK (서열번호 283)	RSSQSIHVS TGNTYLE (서열번호 25)	KISNRFS (서열번호 328)	FQASHFP RT (서열번호 329)
	5F9VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYFTNYYNMHWVRQA PGQRLEWMGTIYPGNDDTSY NQKFKDRVTITADTSASTAYM ELSSLRSEDAVYYCARGGYRA MDYWGQGTTLTVSS (서열번호 294)	NYNMH (서열번호 306)	TIYPGNDD TSYNQKFK D (서열번호 307)	GGYRAM DY (서열번호 308)
B1.261VH:MR K16VL:: MRK16VL: 5F9VH	B1.261VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLITC TVSGFSLTSYGVHWVRQPPGK GLEWLVIWSDGSTTYSALK SRLSISKDNSKQVFLKMNSLQ IDDTAMYYCARHGRWLLQRG	SYGVH (서열번호 119)	VIWSDGS TTYSALK S (서열번호 120)	HGRWLL QRGGA MDY (서열번호 121)

[0730]

		GAMDYWGQGSTSVTVSS (서열번호 118)			
	공통 LC (MRK16)	DVLMTQTPVSLSVSLGDQASI SCRSSQSIHVSTGNTYLEWYLQ KPGQSPKLLIYKISNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGVYYCFQASHFPRTFGGGTK LEIK (서열번호 283)	RSSQSIVHS TGNTYLE (서열번호 25)	KISNRFS (서열번호 328)	FQASHFP RT (서열번호 329)
	5F9VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTNYNMHWVRQA PGQRLEWMGTIYPGNDDTSY NQKFKDRVITADTSASTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARGGYRA MDYWGQGTLLTVSS (서열번호 294)	NYNMH (서열번호 306)	TIYPGNDD TSYNQKFK D (서열번호 307)	GGYRAM DY (서열번호 308)

표 6은 도면에서의 데이터를 생성하는데 사용된 명명을 요약한다:

표 6

항체	명명
KNJY B1-129	KB1.129 또는 B1.129
KNJY B1-261	KB1.261 또는 B1. 261
KNJY B1-223	KB1.223 또는 B1. 223
KNJY B1-225	KB1.225 또는 B1. 225
KNJY B1-188	KB1.188 또는 B1. 188
KNJY B1-28	KB1.28 또는 B1. 28
KNJY B1-226	KB1.226 또는 B1. 226
MRK16/MRK16	KPA02
15D3/MRK16	KPA08
15D3 하이브리도마	KPA01
5F9	KT14
15D3VH:MRK16VL::MRK16VL:5F9VH	KPB1-1401 또는 KNJY Bis P1.1

항-MDR1 항체 15D3의 중쇄는 항-CD47 항체 5F9의 중쇄와 그리고 항-MDR1 항체로부터의 상이한 경쇄와 조합하였다. 인간 B1을 과발현하는 C6 세포에 대한 이들 이중특이적 항체의 결합에 대한 데이터가 도 14에 표시되어 있다.

안정적인 세포주에서 hABCB1 또는 hKT14를 발현하는 세포는 래트 섬유모세포 C6 세포를 형질감염시킴으로써 생성되었다. 5F9 및 항-ABCB1 항체는 뮤린 KT14 또는 ABCB1에 대해서 거의 친화도를 갖지 않으므로, C6 세포주가 그 안에서 발현된 인간 표적에 대한 친화도를 측정하는데 사용되었다. KT14/Fc/KT14 Ab는 5F9의 단일 아암 형식, 즉, 하나의 중쇄와 하나의 경쇄만을 지칭한다.

도 15는 시노물구스 CD47(cKT14) 또는 인간 CD47(hKT14)을 과발현하는 C6 세포에 대한 이들 이중특이적 항체의 결합을 나타낸다. 결합은 유세포분석법에 의해 평가되었고 재조합 단백질은 생물층 간섭계(Bio-Layer Interferometry: BLI)에 의해 평가되었다. Octet KD-는 ForteBio Octet을 사용하여 생물층 간섭계(BLI)에 의해 재조합 인간 CD47(rhCD47)에 대한 항체 결합을 측정함으로써 계산되었다. 센서는 300nM, 100nM 및 33nM rhCD47에 회한 전에 항체로 로딩되었다. 결합 상수는 각 분석물의 회합 및 해리에 대해서 계산되었다. 1:1 커프 피트

(Curve Fit)가 적용되었고, 글로벌 피트(global fit)가 생성되었다. BsAb의 결합은 높은 양의 B1을 필요로 하는 것으로 나타난 반면 CD47의 양을 증가시키는 것은 결합 친화도를 증가시키지 않는다. 따라서, BsAb는 B1을 과발현하는 세포에 특이적인 것으로 예상된다. CD47에 대한 낮은 친화도는 CD47이 많은 정상 세포 상에서 발현되므로 표적외 효과를 저감시키는데 유리하다.

- [0737] 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체의 결합 선택성은, 이후 DX5WT 세포로도 지칭되는 B1+/CD47+ MES-SA-DX5 세포, DX5 B1 KO(B1-/CD47+) 및 DX5 CD47 KO(B1+/CD47-) 세포로 각각 지칭되는, DXWT 세포로부터 유래되는 B1 유전자 녹아웃 및 CD47 유전자 녹아웃 세포주를 사용하여 평가되었다.
- [0738] 항체를 첨가하기 전에, DX5WT 세포 및 DX5 CD47 KO 세포를 CellTrace™ Violet 및 CellTrace™ Far Red(Life Technologies, 뉴욕 소재)로 각각 염색하고, DX5 B1 KO 세포를 염색하지 않고 두었다. 세포를 6×10^6 개 세포/ml (각 세포 집단의 2×10^6 개 세포/ml)의 최종 농도로 FACS 완충제에 1:1:1비로 조합하였다. 이어서, 3×10^5 개 세포/웰을 실온에서 1시간 동안 항체의 연속 희석과 함께 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 FACS 완충제로 3회 세척하고, 세포-결합된 항체를 PE-접합된 염소 항-인간 IgG Fc감마-특이적 항체(Jackson ImmunoResearch)로 검출하였다.
- [0739] 유세포분석법은 추적자 염료 발현 또는 배제 및 물리적 산란 특성에 의해 배제된 이중선에 기초한 개별 세포 집단을 사용하여 Attune NXT(Thermo Fisher Scientific) 상에서 수행하였다. 항체 결합은 평균 평광 강도(MFI)에 의해 결정되었다.
- [0740] 도 16은 DX5 WT, DX5 B1 KO, DX5 CD47 KO 세포주에 대한 열거된 이중특이적 항체의 결합 선택성 적정을 나타낸다.
- [0741] 도 17a 및 도 17b는, HC 및 LC가 인간화된 후 인간 및 시노물구스 MDR1 발현 세포에 대한 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체의 결합을 나타낸다. 인간화 HC 및 LC의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0742] 15D3 hmz DD IgG1 (HC):
- [0743] EVQLVESGGVVVPGGSLRLSCAASGFTFSRYTMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGGNTYYPDsvkGRFTVSRDnsKNSLYLQMNSLRTEdALYYCARYGAGDAWFAYWGQGTILVTVSS(서열번호 350)
- [0744] B1.28.huL1 (LC):
- [0745] DVVLTSPLSLPVTLGQPASISCRSSQNIHSTGNTYLDWYQRPQGSPRLLIYKVSNRFSGVPRDFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCFQGSHIPRTFGGQTKLEIK(서열번호 20)
- [0746] B1.28.huL2 (LC):
- [0747] DVVLTSPLSLPVTGPGEASISCRSSQNIHSTGNTYLDWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPRDFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCFQGSHIPRTFGGQTKLEIK(서열번호 21)
- [0748] B1.28.huL3 (LC):
- [0749] EVVLTSQPATLSLSPGERATLSRSSQNIHSTGNTYLDWYQKPGQSPRLLIYKVSNRFSGVPRDFSGSGSGTDFTLTISSELEPDAFVYFCFQGSHIPRTFGGGTKLEIK(서열번호 22)
- [0750] B1V6.CDRv1.hmzLC:
- [0751] DIVMTQTPLSLPVTLGDPASISCRSSQSIHVSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPRDFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCFQGSHPRTFGGGTKLEIK(서열번호 367)
- [0752] B1V6.CDRv2.hmzLC:
- [0753] DIVMTQSPLSLPVSLGDPASISCRSSQSLVHSGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPRDFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFQGSHPRTFGGGTKLEIK(서열번호 311)
- [0754] B1V6.CDRv3.hmzLC:
- [0755] DIVLTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSLVHSGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPRDFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCFQGSHPRTFGGGTKLEIK(서열번호 368)
- [0756] 최적 이중특이적 항체를 발견하기 위하여, 표 2에 열거된 항-MDR1 항체의 중쇄의 다수는 항-CD47 항체 5F9의 중

쇄와 그리고 항-MDR1 항체로부터의 상이한 경쇄와 조합시켰다. LC의 몇몇은 표 2에 열거된 항-MDR1 항체로부터의 것이었다.

- [0757] ELISA 또는 CD47를 발현하는 세포를 사용하여 그리고 ABCB1을 발현하는 세포를 사용하여 CD47에 대한 이들 다양한 이중특이적 항체의 결합에 대한 검정으로부터의 결과가 도 18a 및 도 18b에 나타난다.
- [0758] KPB1 VL/CDR3 LC는 KJB1-6 경쇄 항체로부터 조작하여 VH CDR3에서 돌연변이를 도입하였다.
- [0759] KPB1-6 LC 서열:
- [0760] DVLMTQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVIYCFQGSHVPFTFGSGTKLEIK(서열번호 369)
- [0761] VL CDR1: RSSQSLVHSNGNTYLE(서열번호 290)
- [0762] VL CDR2: KVSNRFS(서열번호 12)
- [0763] VL CDR3: QGSHVPFT(서열번호 370)
- [0764] KPB1 VL/CDR3 LC 서열:
- [0765] DIVMTQSPLSLPVS LGDPASISCRSSQSLVHSNGNTYLEYLLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVIYCFQGSHPFTFGGGTKLEIK(서열번호 311)
- [0766] VL CDR1: RSSQSLVHSNGNTYLE(서열번호 290)
- [0767] VL CDR2: KVSNRFS(서열번호 12)
- [0768] VL CDR3: QGSHPFT(서열번호 348)
- [0769] 달리 특정되지 않는 한, 본 명세서에 개시된 이중특이적 항체는 모두 include 항-MDR1 항체로부터 유래된 HC, 항-중양 연관 항원 항체(예컨대, 항-CD47 Ab)로부터 유래된 HC, 및 항-MDR1 항체로부터 유래된 공통 경쇄를 포함한다. 이들 항체는 형식 VH/VH/VL 또는 VH:VL::VL:VH에 열거되어 있다.
- [0770] 실시예 7: HC 및 LC의 비-전통적인 배열을 가진 이중특이적 항체의 생성
- [0771] 본 명세서에 개시된 단일특이적 및 이중특이적 항체는 도 19에 예시된 형식의 중쇄 및 경쇄를 포함할 수 있다.
- [0772] 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체는 도 20에 도시된 바와 같은 scFv-Fab-Fc 형식으로 생성되었다. 이중특이적 항체의 항-CD47 아암의 Fc 영역은 아미노산 치환에 의해 생성된 "홀"을 가진 것으로 표사되고, 항-MDR1 아암의 Fc 영역은 아미노산 치환에 의해 생성된 "늑"을 포함한다. 그러나, 늑 및 홀 돌연변이는 항-CD47 아암이 늑을 함유하고 항-MDR1 아암이 홀을 함유하도록 역전될 수 있다. 4개의 이중특이적 항체가 생성되었다:
- [0773] KT14.5F9hu scFv-B1.28.hu13
- [0774] KT14.B6H12hu scFv-B1.28.hu13
- [0775] KT14.5F9hu scFv-B1.261.hu1
- [0776] KT14.B6H12hu scFv-B1.261.hu1
- [0777] KT14.5F9hu scFv 및 KT14.B6H12hu scFv는 "홀" 돌연변이를 포함한 항-MDR1 항체의 Fc 영역의 쌍 이름을 용이하게 하기 위하여 "늑" 돌연변이를 가진 인간 IgG1 Fc 영역을 포함한다.
- [0778] KT14.5F9hu scFv-hIgG1_늑은 다음 아미노산 서열을 갖는다:
- [0779] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFITNYNMHWVRQAPGKGLEWMGTIYPGNDTSTYNQKFKDRVTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGYR
 ANDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQSI VYSNGNTYLGWYQQKPGKSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS
 GTDFTLTITSSLPEDVATYYCFQGSHVPYTFGQGTLEIKGGGTDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW
 YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPDSIAV
 EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 371)
- [0780] HCDR1 내지 3은 볼드체로 표시되어 있다. LCDR1 내지 3은 볼드체이고 밑줄쳐 있다.
- [0781] KT14.B6H12hu scFv-hIgG1_늑은 다음 아미노산 서열을 갖는다:

- [0782] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFS**GYGMS**WVRQAPGQRLIEWVAT**ITSSGGTYTYYPDSVKGR**FTITRDNSASTLYMELSSLRSED~~TAVYYCAR~~**SLAG**
NAMDYWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCR**ASQTISDYLH**WYLQKPGQSPQLLIK**FASQSIS**GIPDRFSGSGSGSDF
TLKISRVEADVGVVY**CCQNGHGFPR**TFGGGKLEIKGGGGTDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 372)
- [0783] HCDR1 내지 3은 볼드체로 표시되어 있다. LCDR1 내지 3은 볼드체이고 밑줄쳐 있다.
- [0784] B1.28.hu13-hIgG1_홀은 다음 아미노산 서열을 갖는다:
- [0785] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT**FLYTMS**WVRQAPGKGLEWVAT**ISSGGSTNYYPDSVKGR**FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARY**RY**
DAWFAYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
VSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 373)
- [0786] HCDR1 내지 3은 볼드체로 표시되어 있다.
- [0787] 사용된 B1.28.LC는 다음 아미노산 서열을 갖는다:
- [0788] EVVLTSQSPATLSLSPGERATLSC**RSSQNI**VHSTGN**TYLD**WYQQKPGQSPRLIY**KVSNRFS**GVPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC**FQGS**HIPRT
FGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
GLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 374)
- [0789] LCDR1 내지 3은 볼드체로 표시되고 밑줄쳐 있다.
- [0790] B1.261.huH1.hIgG1_홀은 다음 아미노산 서열을 갖는다:
- [0791] EVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGFSLT**SYGVH**WVRQPPGKGLEWL**VVIWSDGSTTYNSALKSR**LTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAR**HGRWL**
LQRGGAMDYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS
FFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 375)
- [0792] HCDR1 내지 3은 볼드체로 표시되어 있다.
- [0793] B1.261.huL1은 다음 아미노산 서열을 갖는다:
- [0794] DVQMTQSPSSLSASVGDRTIT**CRASQNVGSYIA**WYQQKPGKSPKAL**IYSAS**YRSSGVPSRFSGSGAGTDFTLTISLQPEDFATYFC**QQYNSYPLT**FGGGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC (서열번호 319)
- [0795] LCDR1 내지 3은 볼드체로 표시되고 밑줄쳐 있다.
- [0796] 도 21은 KT14.5F9hu scFv-B1.28.hu13 및 KT14.B6H12hu scFv-B1.28.hu13 항체가 C6 세포의 표면 상에 발현된 인
간 MDR1 및 인간 CD47 둘 다에 결합하는 것을 나타낸다.
- [0797] 도 22는 KT14.5F9hu scFv-B1.261.hu1 및 KT14.B6H12hu scFv-B1.261.hu1 항체가 C6 세포의 표면 상에 발현된 인
간 MDR1 및 인간 CD47 둘 다에 결합하는 것을 나타낸다.
- [0798] 실시예 8: 항-MDR1 및 항-CD47 항체의 생체내 효능
- [0799] 도 23a 내지 도 23c는 MES-SA-DX5 모델에서 종양 용적을 저감시킴에 있어서 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항
체의 생체내 효능을 나타낸다. 도 23a는 B1-188 VH:MRK16LC::MRK16LC:5F9 HC 항체(B1-188/KT14/MRK16) 및 B1-
225 VH:MRK16 LC::MRK16 LC:5F9 HC 항체(B1-225/KT14/MRK16)가 reduced 단독으로 그리고 파클리탁셀 치료와 조
합하여 종양 용적을 저감시킨 것을 나타낸다. B1-225/KT14/MRK16은 15D3 VH:MRK16LC::MRK16LC:5F9 HC 항체
(15D3/KT14/MRK16)를 포함하는 KBisP1.1 항체의 효능과 유사한 효능을 갖는다.
- [0800] 도 23b는 이중특이적 항체의 각각이 단일 제제로서 그리고 파클리탁셀과 조합하여 종양 용적을 파클리탁셀 및
음성 대조군 항체에 의해 관찰된 것보다 더 낮은 수준으로 저감시키는 것을 나타낸다.
- [0801] 도 23c는 MRK16 LC를 항-MDR1 항체 B1.VL6, B1.225v1 또는 B1.27로부터의 LC로 교체하는 것이 단일 제제로서

또는 파클리탁셀과 조합하여 이중특이적 항체의 효능을 증대시키는 것을 나타낸다.

[0802] 실시예 9: MDR-1 및 Her2에 결합하는 이중특이적 항체의 생성

[0803] 표 2에 열거된 항-MDR1 항체의 중쇄는 항-Her2 항체 트라스트주맵 또는 퍼투주맵의 중쇄와 조합되었다.

[0804] 트라스트주맵 경쇄 서열:

[0805] DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC(서열번호 376)

[0806] 트라스트주맵 중쇄 서열:

[0807] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARITYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGD
GFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 320)

[0808] 퍼투주맵 중쇄 서열:

[0809] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMWDVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGP
SFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 324)

[0810] 퍼투주맵 경쇄 서열:

[0811] DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICKASQDVSIQVAVYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPFSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC(서열번호 377)

[0812] 기호 "KT-1"은 본 명세서에서 항체 트라스트주맵을 지칭하는데 사용된다. 기호 "KT-1-2"는 본 명세서에서 항체 퍼투주맵을 지칭하는데 사용된다. 도 24는 도 항원에 결합하는 조합을 식별하기 위하여 이중특이적 항체 형식에서 시험된 항-MDR1 중쇄, 항-HER2 중쇄 및 항-MDR1 공통 경쇄의 다양한 조합을 열거한다. HER2에 대한 결합은 HER2를 발현하는 SKBR 세포주를 사용해서 결정되었다.

[0813] 실시예 10: MDR-1 및 PDL1에 결합하는 이중특이적 항체의 생성

[0814] 표 2에 열거된 항-MDR1 항체의 중쇄는 항-PDL1 항체 아테졸리주맵의 중쇄와 조합되었다.

[0815] 아테졸리주맵 경쇄 서열:

[0816] DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC(서열번호 378)

[0817] 아테졸리주맵 중쇄 서열:

[0818] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSIHWVRQAPGKGLEWVAISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP
GGFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 318)

[0819] 도 25는, 두 항원에 결합하는 조합을 식별하기 위하여, 이중특이적 항체 형식에서 시험된 항-MDR1 중쇄, 항-PDL1 중쇄 및 항-MDR1 공통 경쇄의 다양한 조합을 열거한다.

[0820] 상기 언급된 본 발명이 이해의 명확성의 목적을 위해 예시 및 예의 방식으로 어느 정도 상세히 설명되었지만, 첨부된 청구범위의 사상 또는 범위로부터 벗어나지 않으면서 특정 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 본 발명

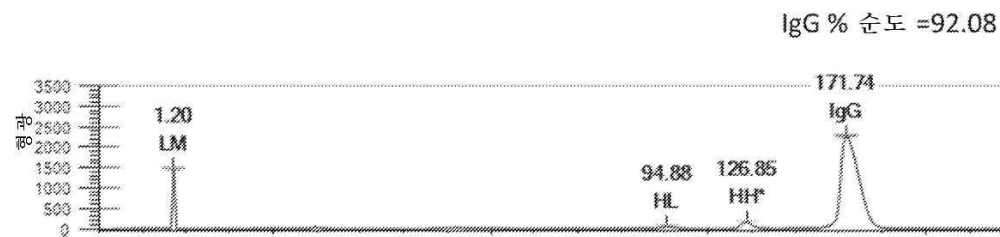
의 교시내용에 비추어 당업자에게 쉽게 분명해질 것이다.

[0821] 따라서, 전술된 것들은 단지 본 발명의 원리를 예시한다. 당업자들은 본 명세서에서 명확하게 기재되거나 나타나지 않았지만 본 발명의 원리를 구현하고 사상 및 범위 내에 포함되는 다양한 배열을 창안할 수 있을 것이다. 게다가, 본 명세서에서 나열된 모든 예 및 조건부 언어는 원칙적으로 본 발명의 원리 및 기술을 발전시키기 위해 발명자들이 기여한 개념을 이해하는데 있어서 독자들을 돕기 위한 의도이고 이러한 구체적으로 나열된 예 및 조건에 대해 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 더욱이, 본 발명의 원리, 양상, 및 실시형태, 뿐만 아니라 이들의 특정예를 나열하는 본 명세서의 모든 진술은 이들의 구조적 및 기능적 동등물 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 추가적으로, 이러한 동등물은 구조에 관계없이 현재 공지된 동등물 및 미래에 개발될 동등물, 즉, 동일한 기능을 수행하는 개발될 임의의 요소 둘 다를 포함하도록 의도된다. 더욱이, 본 명세서에서 개시된 어떤 것도 그러한 개시내용이 청구범위에서 명확하게 나열되었는지 여부에 관계없이 대중에게 헌정되도록 의도된 것은 아니다.

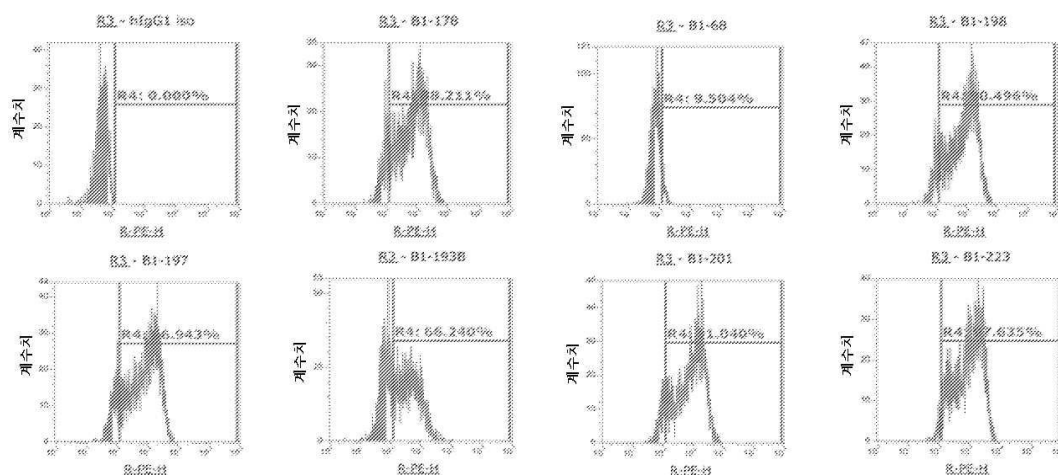
[0822] 그러므로, 본 발명의 범위는 본 명세서에서 나타나고 기재된 예시의 실시형태에 제한되도록 의도된 것이 아니다. 오히려, 본 발명의 범위 및 사상이 첨부된 청구범위에 의해 구현된다. 청구범위에서, 35 U.S.C. § 112(f) 또는 35 U.S.C. § 112(6)은 정확한 구절 "~를 위한 수단" 또는 정확한 구절 "~를 위한 단계"가 청구범위에서 이러한 제한의 시작시 나열될 때에만 청구범위에서 제한에 대해 적용된 바와 같이 명확하게 정의되고; 이러한 정확한 구절이 청구범위에서 제한에 사용되지 않으면, 35 U.S.C. § 112 (f) 또는 35 U.S.C. § 112(6)은 적용되지 않는다.

도면

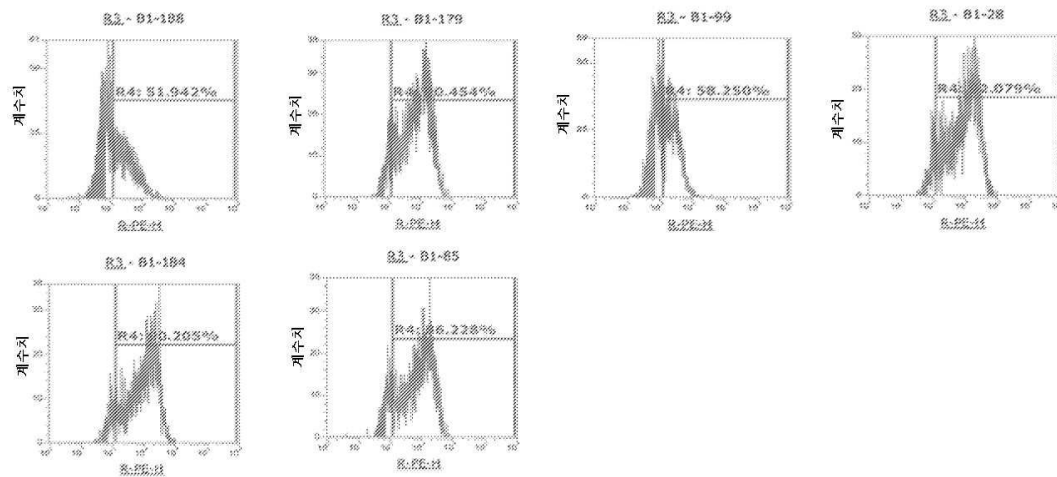
도면1



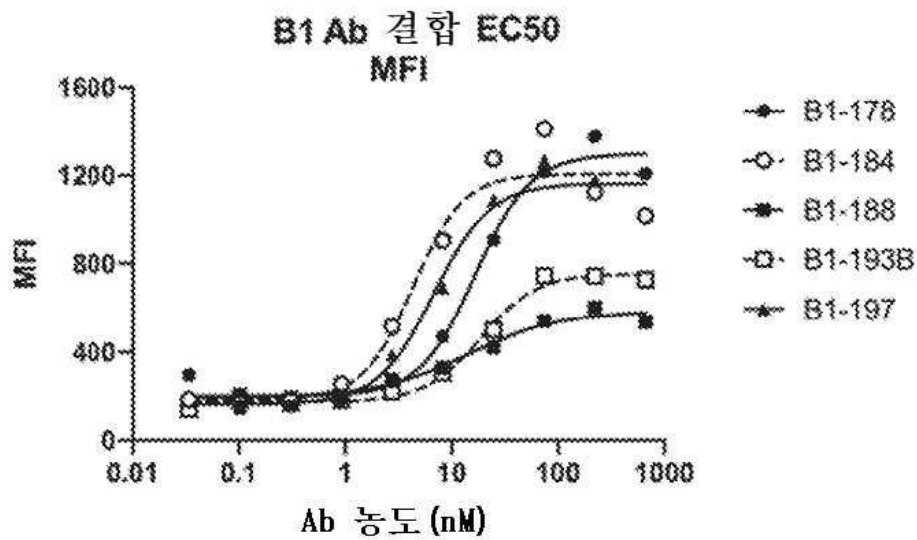
도면2a



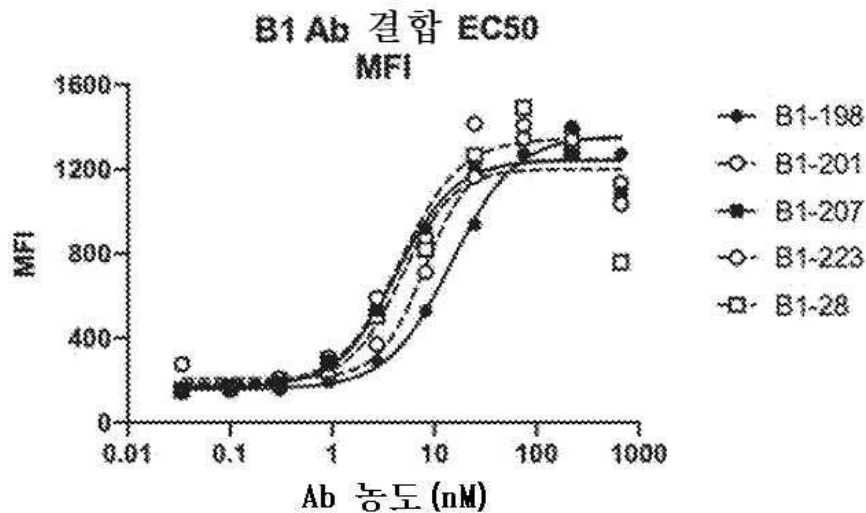
도면2b



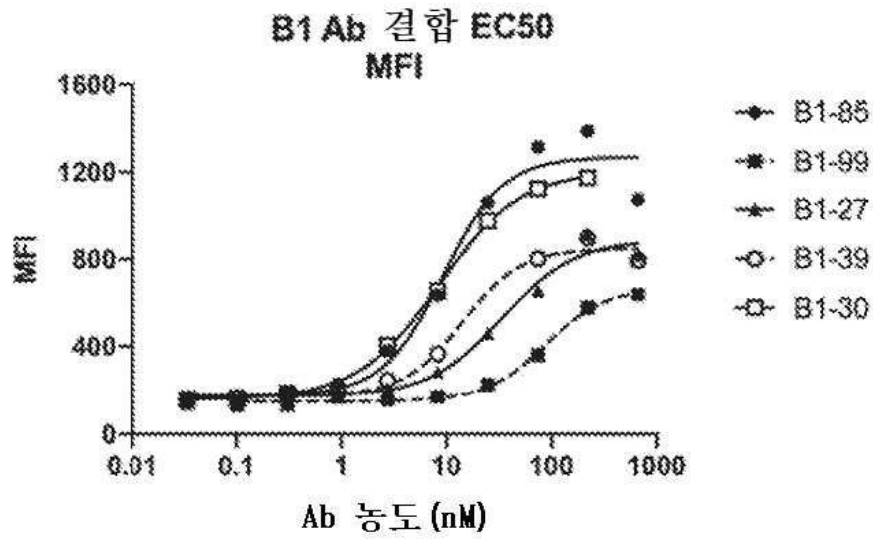
도면3a



도면3b



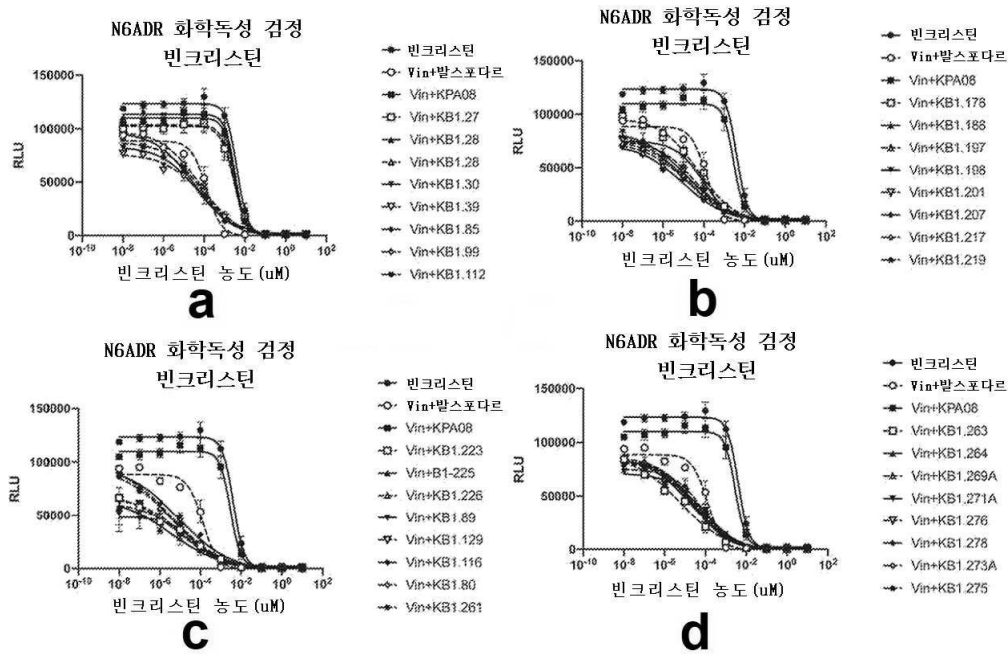
도면3c



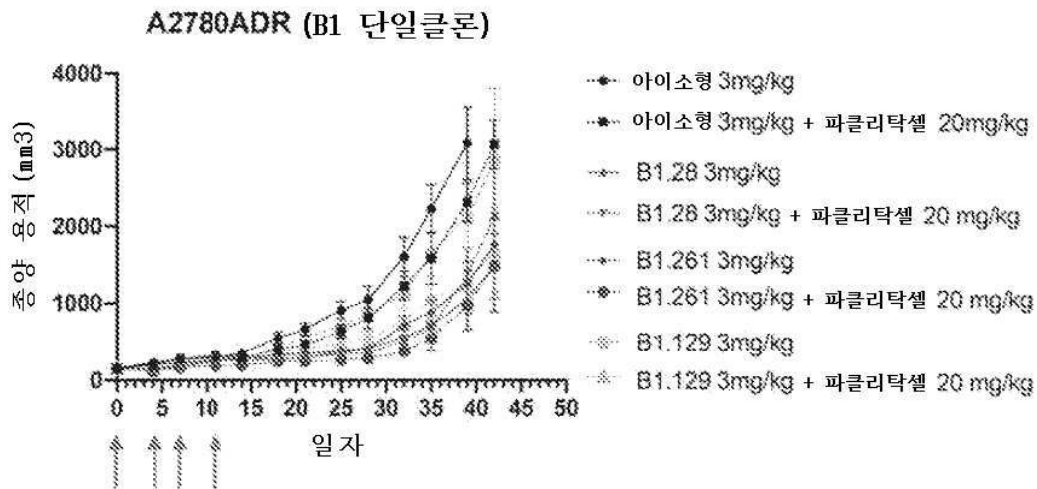
도면3d

Ab	EC50 (nM)
B1-178	16.6
B1-184	4.3
B1-188	14.1
B1-193B	18.7
B1-197	6.8
B1-198	14.8
B1-201	8.0
B1-207	4.3
B1-223	4.6
B1-28	4.8
B1-85	9.2
B1-99	88.2
B1-27	34.0
B1-39	14.2
B1-30	8.5

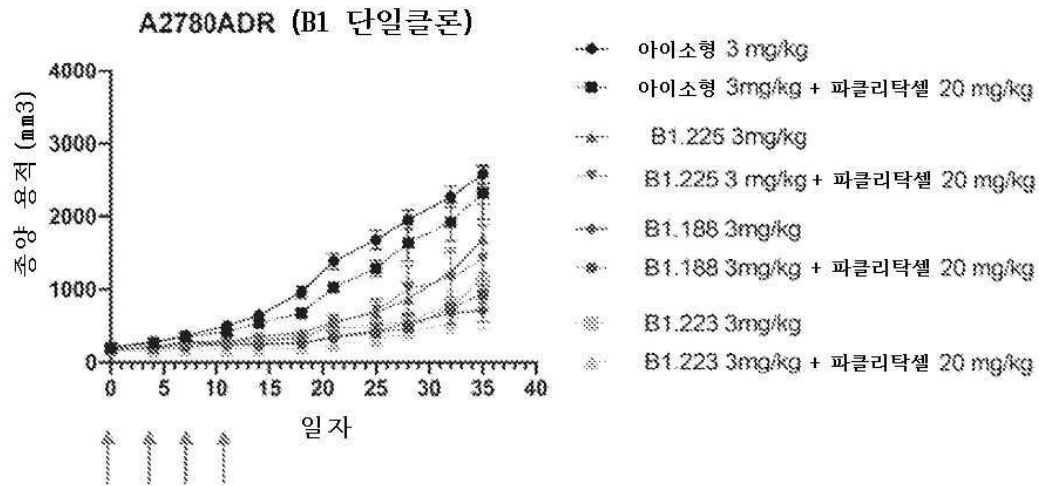
도면4



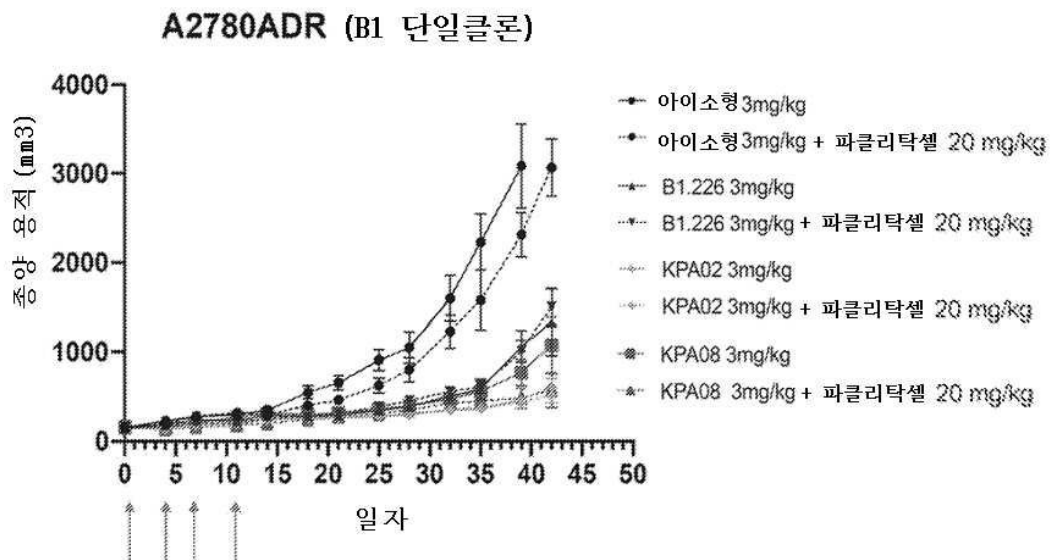
도면5a



도면5b

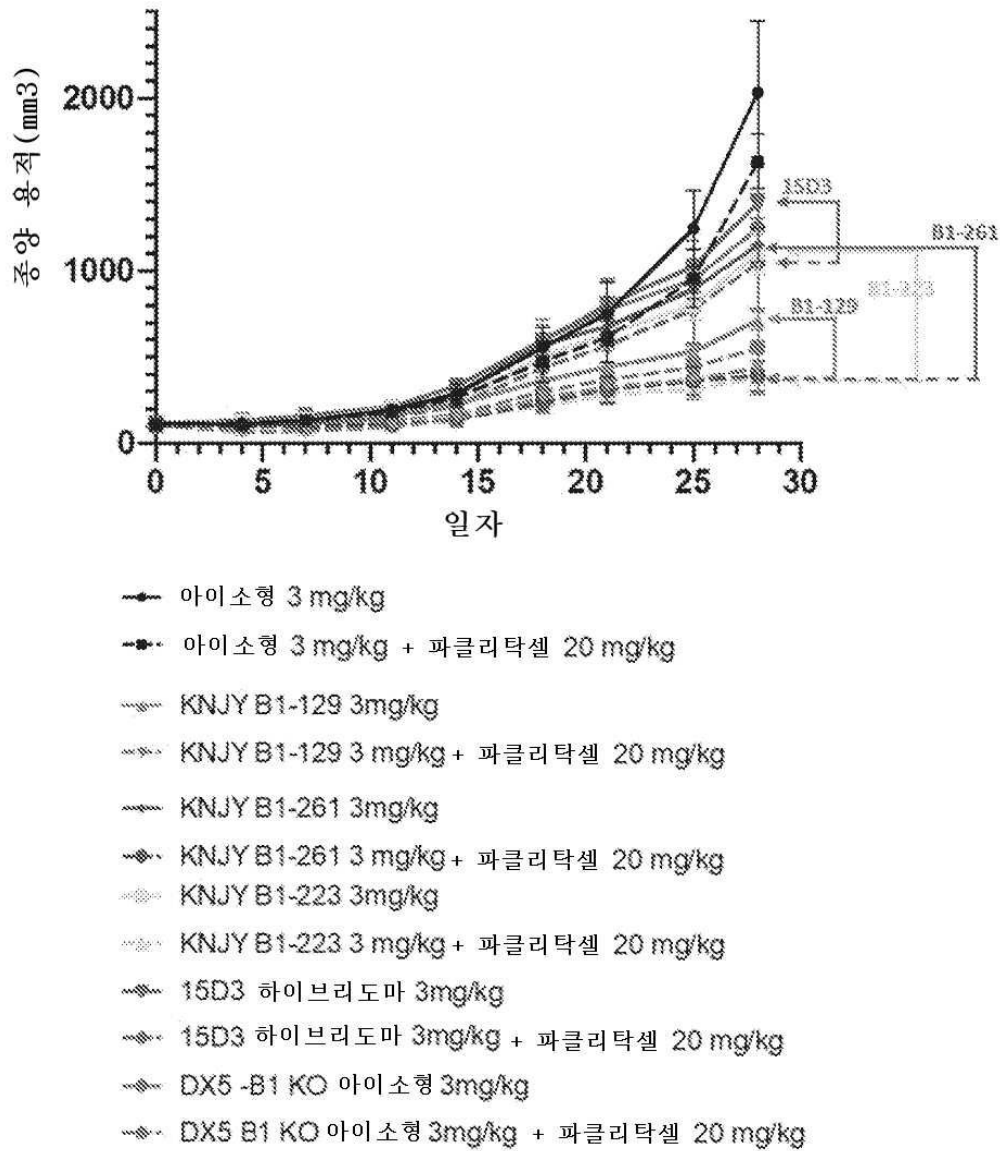


도면5c

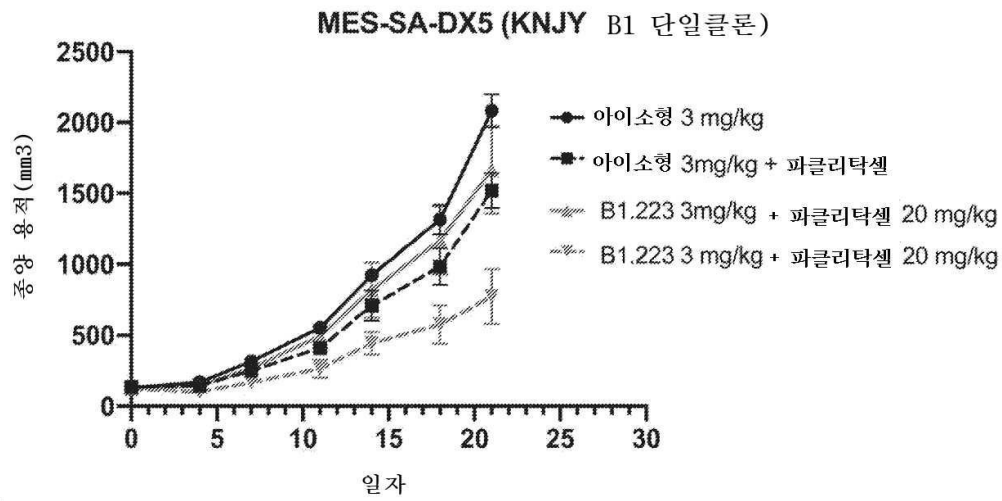


도면6

MES-SA-DX5 모델에 대한 항-MDR1 항체 및 파클리탁셀의 효과

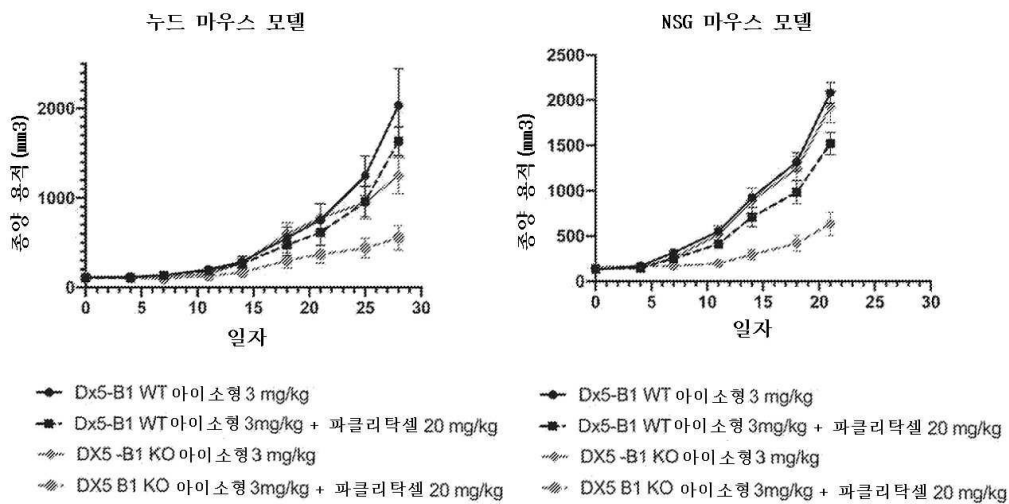


도면7



도면8

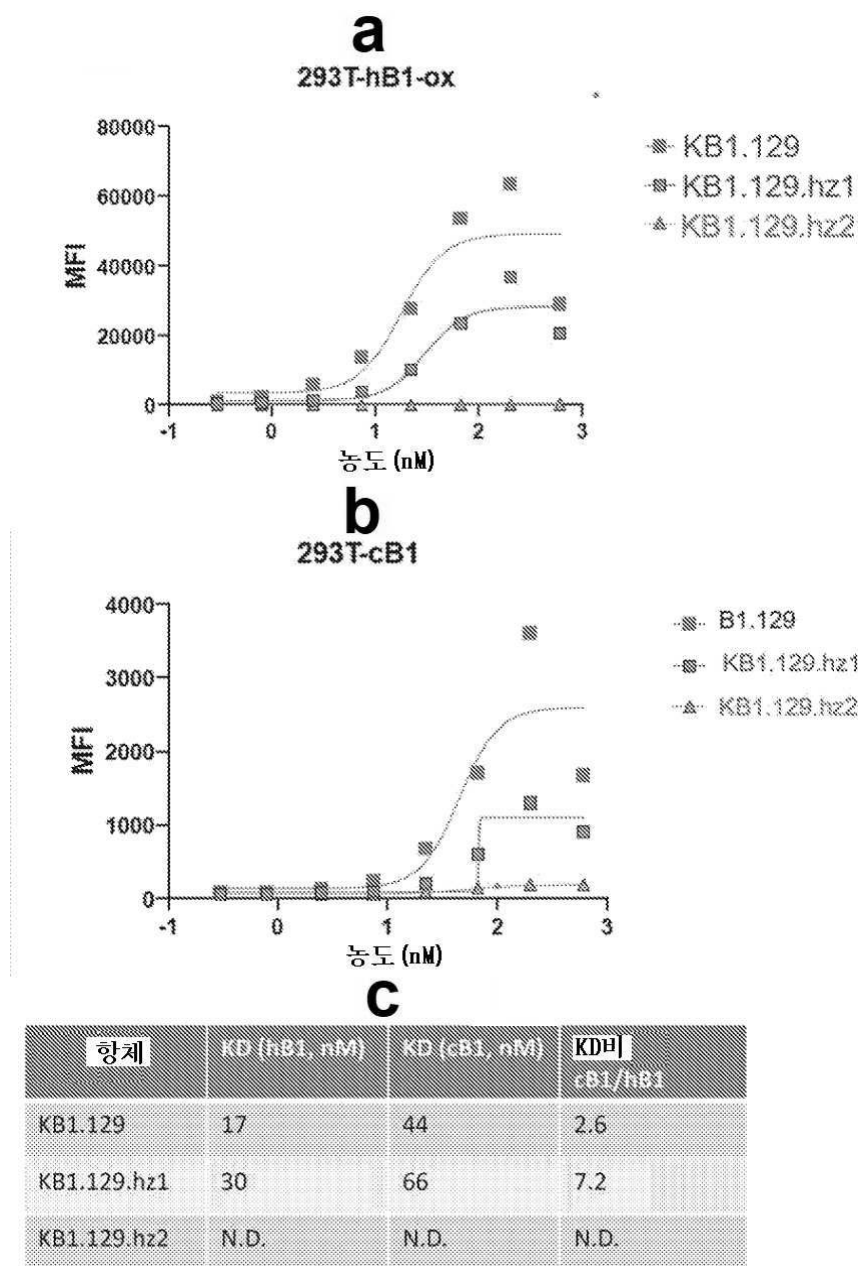
약물 내성 종양에서의 B1 녹아웃이 파클리탁셀에 대한 화학감수성을 유도한다



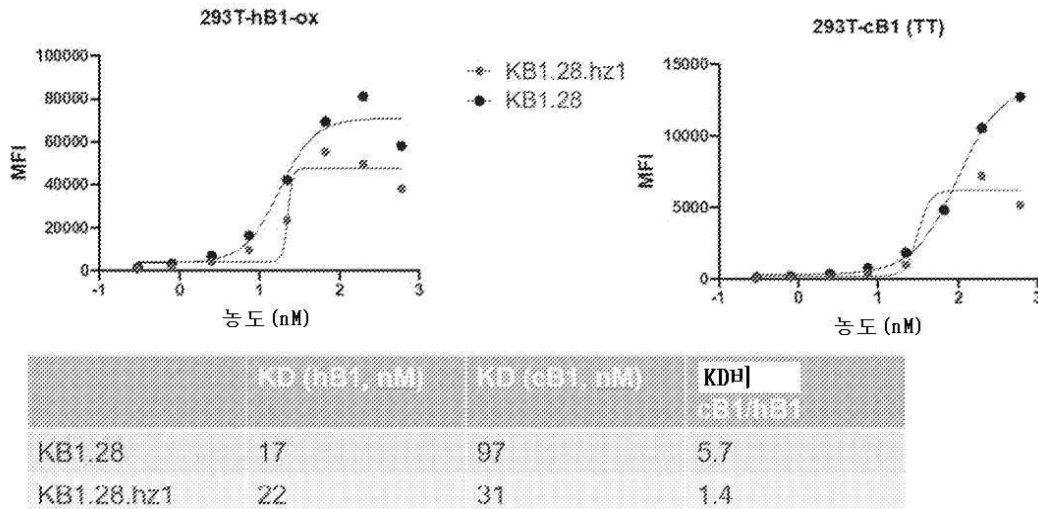
도면9

항제명	ECD1	ECD4	기타
KB1.228A	-	+	-
KB1.99	-	+	-
KB1.197A	-	+	-
KB1.277B	-	+	-
KB1.178	-	+	-
KB1.193B	-	+	-
KB1.277B	-	+	-
KB1.226	-	+	-
KB1.177	-	+	-
KB1.278	-	+	-
KB1.39	-	+	-
KB1.272	-	+	-
KB1.197	-	+	-
KB1.275	-	+	-
KB1.276	-	+	-
KB1.264	-	+	-
KB1.268A	-	+	+
KB1-1404	-	+	+
KB1_27	-	+	+
KB1.89	-	+	+
KB1.261	-	+	+
KB1.263	-	+	+
KB1.225	-	+	+
KB1_85	-	+	+
KB1.28	-	+	-
KPA01	-	+	-
KPA08	-	+	-
KB1-1401	-	+	-
KB1.228b	+	+	-
KB1.198	+	+	-
KB1.223	+	+	-
KB1.219	+	+	-
KB1.184	+	+	-
KB1_207	+	+	-
KB1_201	+	+	-
KB1.129	+	+	-
KB1.273	+	+	-
KB1.236	+	+	-
KB1.217	+	+	-
KB1.179	+	+	-
KB1.30	+	+	+
KB1.188	+	+	+

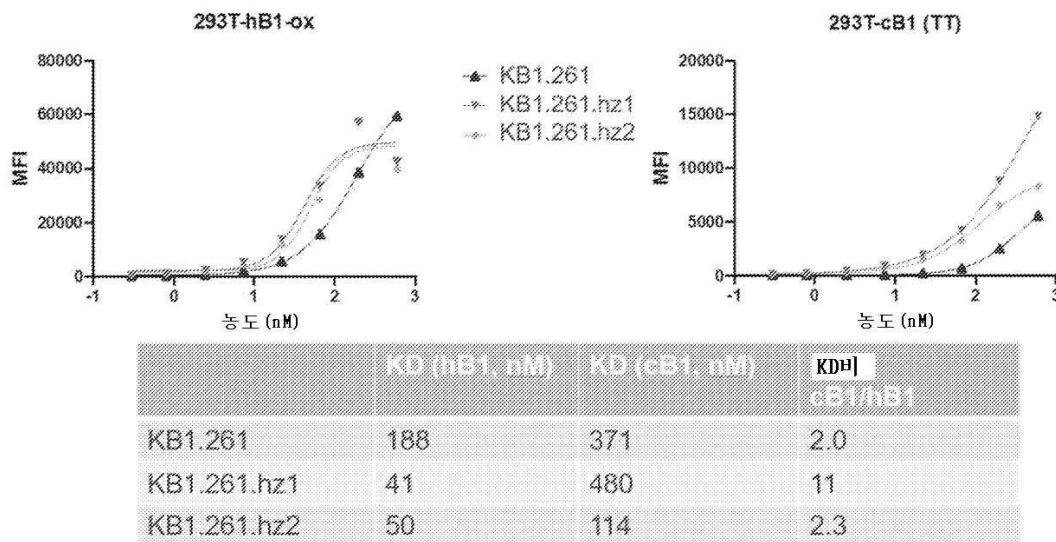
도면10



도면11



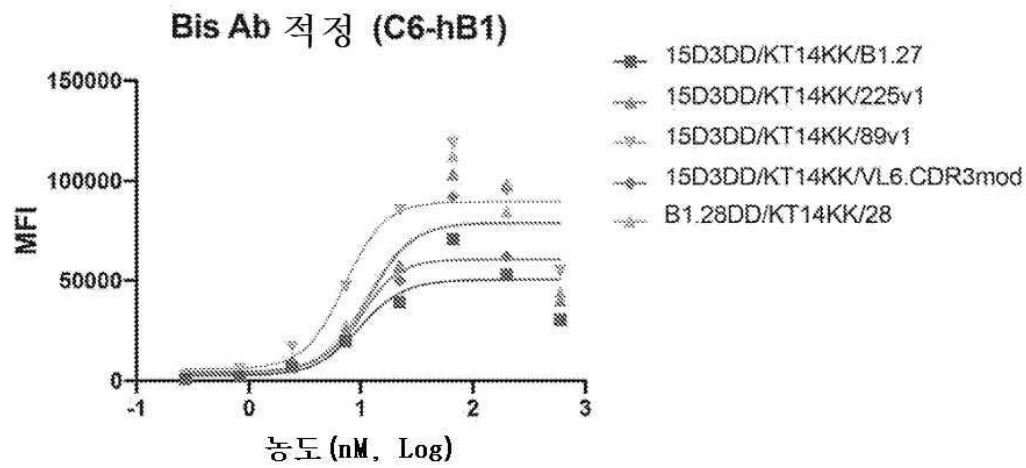
도면12



도면13

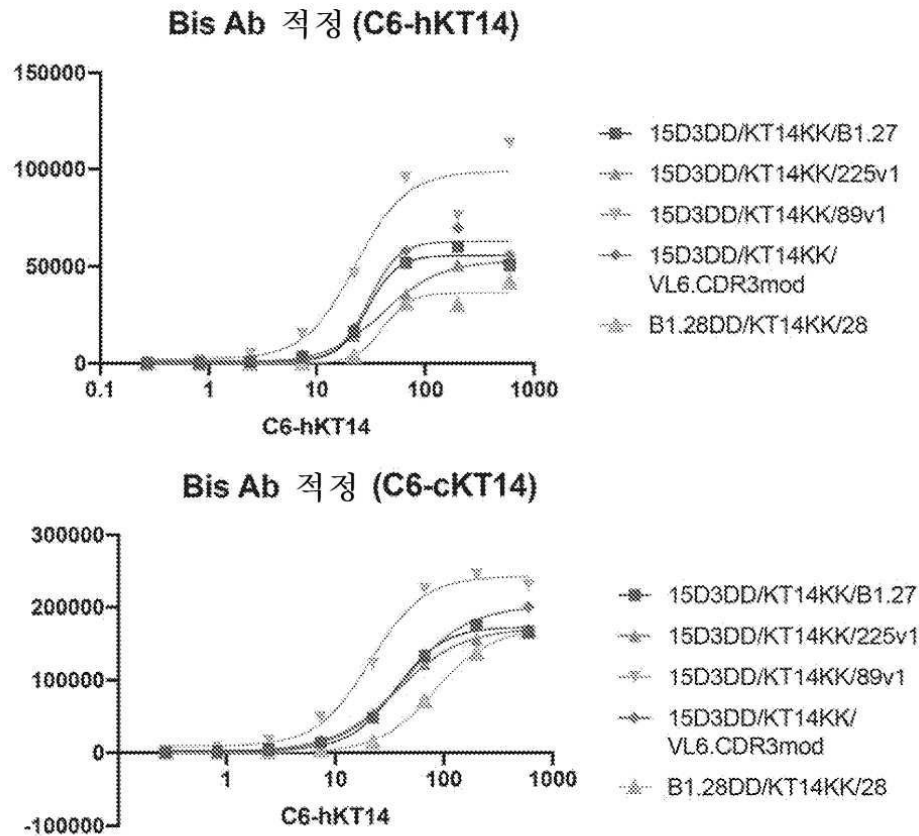
		15D3	B1.129	B1.261	B1.28	B1.799A	B1.801	B1.900	MRK16
칼세인	293T.hB1	++	+++	-	+	+++	+	-	++
	MES-SA/Dx5	++	+++	-	+/-	+++	++	-	+
DiOC2	293T.hB1	-	++	-	-	-	+/-	-	+/-
	MES-SA/Dx5	-	++	-	-	-	++	-	-
로다민	293T.hB1	+/-	++	-	+/-	+	+	-	+/-
	MES-SA/Dx5	-	+	-	-	+	+	-	-

도면14



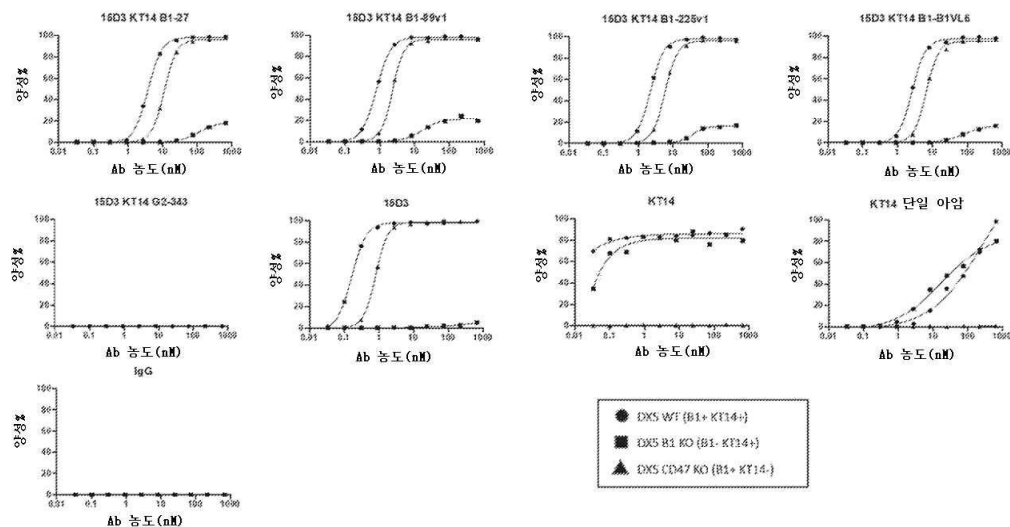
항체	hB 세포 (EC50 nM)
15D3DD/KT14KK/B1.27	10
15D3DD/KT14KK/225v1	12
15D3DD/KT14KK/89v1	7
15D3DD/KT14KK/VL6.CDR3mod	10
B1.28DD/KT14KK/28	11

도면15

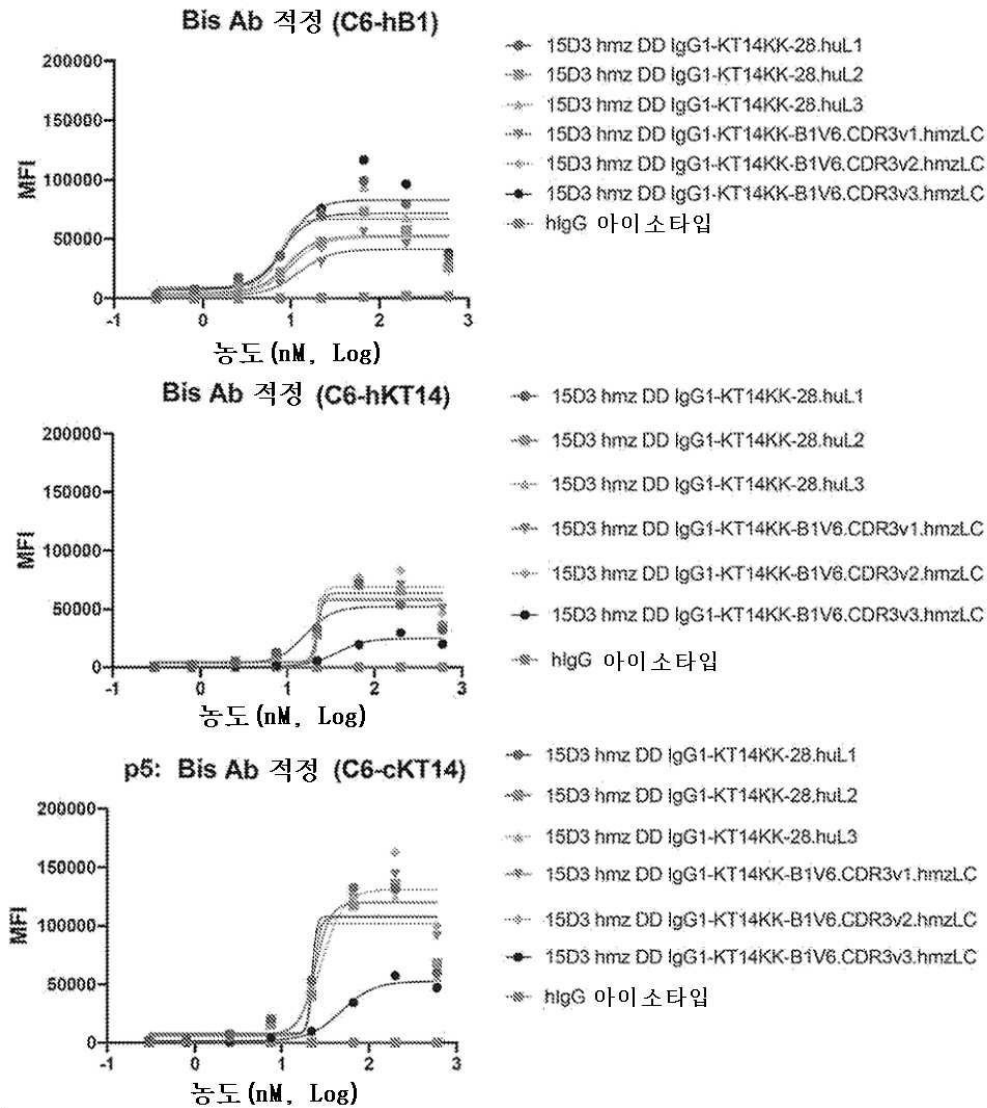


항체	Octet KD (nM)	hKT14 세포 EC50 (nM)	cKT14 세포 EC50 (nM)
15D3DD/KT14KK/B1.27	34	29	36
15D3DD/KT14KK/225v1	11	42	37
15D3DD/KT14KK/89v1	27	23	21
15D3DD/KT14KK/VL6.CDR3mod	39	30	44
B1.28DD/KT14KK/28	NA	40	83

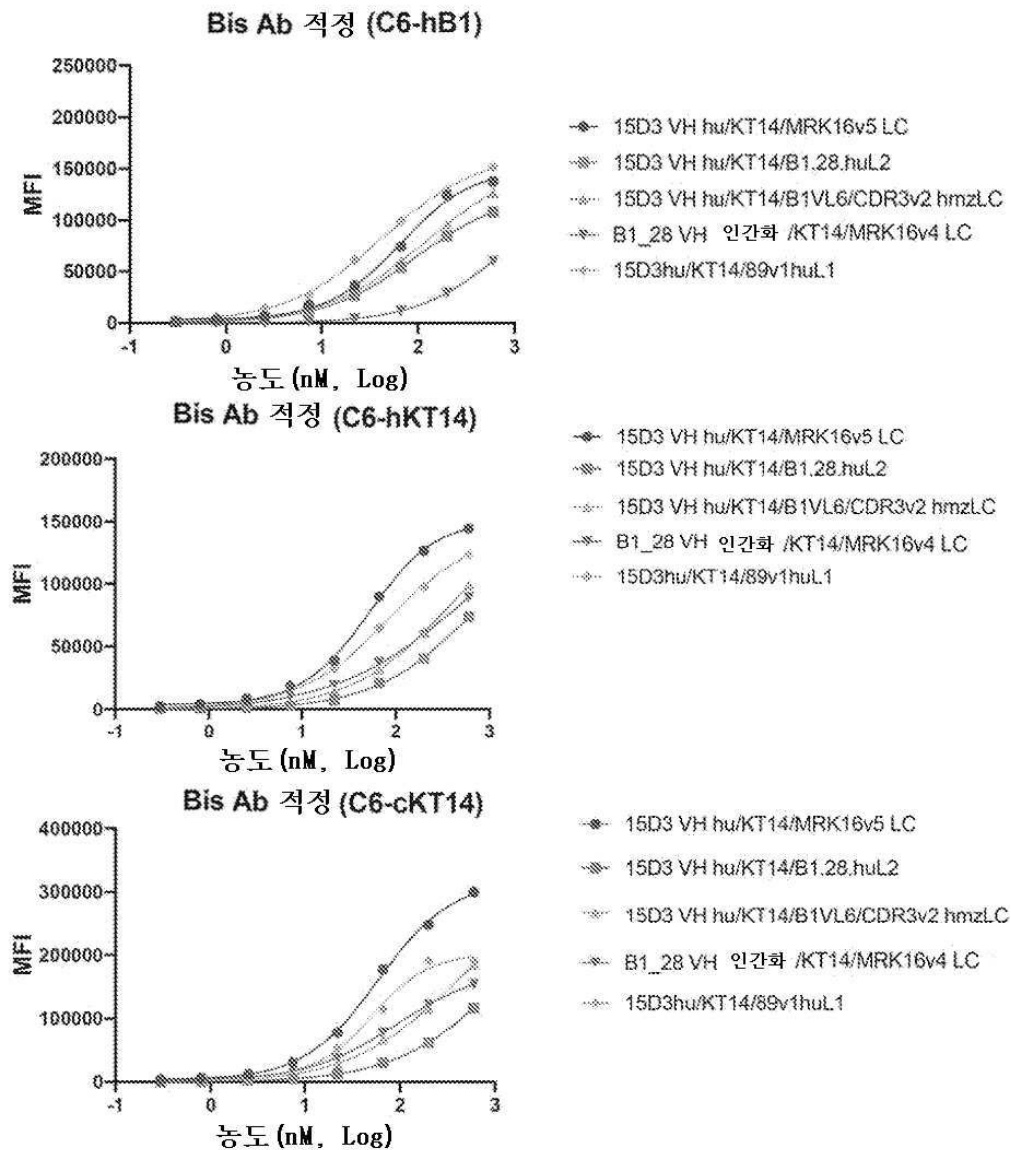
도면16



도면17a



도면17b



항체	hB1 EC50 (nM)	hKT14 EC50 (nM)	h-cKT14 EC50 (nM)
15D3 VH hu/KT14/MRK16v5 LC	65	53	60
15D3 VH hu/KT14/B1.28.huL2	97	655	1184
15D3 VH hu/KT14/B1VL6/CDR3v2 hmzLC	125	369	378
B1_28 VH humaniz /KT14/MRK16v4 LC	748	480	94
15D3hu/KT14/89v1huL1	43	85	51

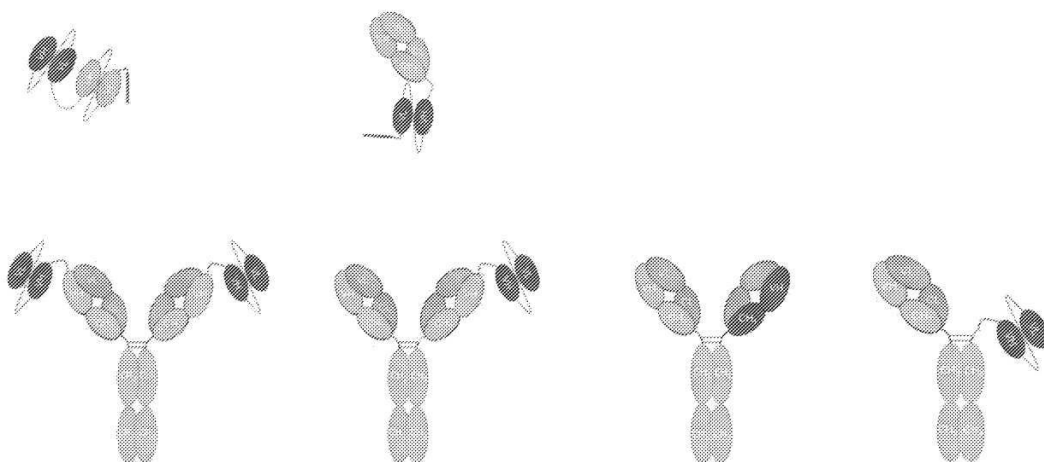
도면18a

B1 항체 HC1	항-CD47 HC2	B1 항체 LC	CD47 ELISA	세포에 대한 CD47 결합	세포에 대한 B1 결합
B1_129 DD	KT14 KK	B1_129	+	-	+
B1_129 DD	KT14 KK	KPB1 VL/CDR3	+	+	+
B1_129 hmzKV3 DD	KT14 KK	KPB1 VL/CDR3	+	+	+
B1_129 hmzKV3 DD	KT14 KK	B1_129 hmzKV3	-	-	+
B1_129 hmzKV3 DD	KT14 KK	B1_129 hmzKV1	-	-	+
B1_188 DD	KT14 KK	B1_188	+	+	+
B1_188 DD	KT14 KK	MRK16	+	+	+
B1_188 DD	KT14 KK	KPB1 VL/CDR3	+	+	+
B1_223 DD	KT14 KK	KPB1 VL/CDR3	+	+	+
B1_225 DD	KT14 KK	B1_225	+	+	+
B1_225 DD	KT14 KK	MRK16	+	+	+
B1_225 DD	KT14 KK	KPB1 VL/CDR3	+	+	+
B1_226 DD	KT14 KK	B1_226	+	+	+
B1_226 DD	KT14 KK	MRK16	-	+	+
B1_226 DD	KT14 KK	KPB1 VL/CDR3	+	+	+
B1_261 DD	KT14 KK	B1_261	+	+	+
B1_261 DD	KT14 KK	MRK16	+	+	+
B1_261 DD	KT14 KK	KPB1 VL/CDR3	+	+	+
B1_261 VH3 DD	KT14 KK	B1_26 VH3	+	-	+
B1_261 VH4 DD	KT14 KK	B1_261 VH4	+	-	+
B1_261 VH4 DD	KT14 KK	MRK16	+	+	+
B1_261 VH4 DD	KT14 KK	B1_129 hmzKV1	-	-	+
B1_28 DD	KT14 KK	B1_28	+	+	+

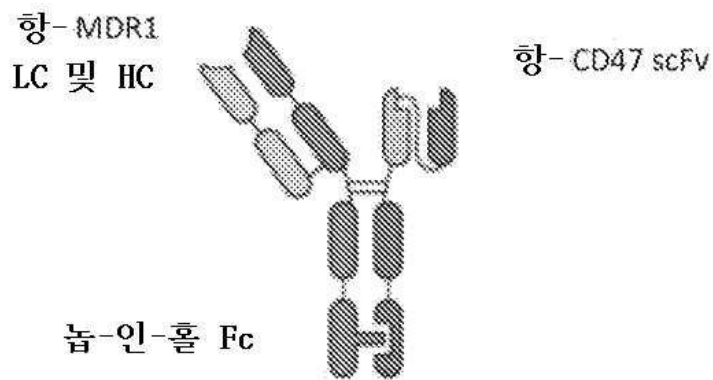
도면18b

B1 항체 HC1	항-CD47 HC2	B1 항체 LC	CD47 ELISA	세포에 대한 CD47 결합	세포에 대한 B1 결합
B1_28 DD	KT14 KK	B1_27	+	+	+
B1_28 DD	KT14 KK	B1_39	+	+	+
B1_28 DD	KT14 KK	B1_85	+	+	+
B1_28 DD	KT14 KK	B1_89	+	+	+
B1_28 DD	KT14 KK	KPB1 VL/CDR3	+	+	+
B1_28 KK	KT14 DD	B1_28	+	+	+
B1_28 KK	KT14 DD	MRK16		N.D.	+
B1_30 DD	KT14 KK	KPB1 VL/CDR3	+	+	+
B1_39 DD	KT14 KK	B1_39	+	+	+
B1_89 DD	KT14 KK	B1_89	+	+	+
B1_89 DD	KT14 KK	MRK16	+	+	+
B1_89 DD	KT14 KK	KPB1 VL/CDR3	+	+	+
B1_129 hmzKV3 DD	KT14 KK	225v1	+	+	+
B1_129 hmzKV3 DD	KT14 KK	89v1	+	+	+
B1_30 DD	KT14 KK	MRK16 hmz	+	-	+
B1_129 DD	KT14 KK	MRK16	±	-	-
B1_129 hmzKV3 DD	KT14 KK	MRK16	+	+	-
B1_129 hmzKV3 DD	KT14 KK	343v1	-	-	-
B1_129 hmzKV3 DD	KT14 KK	261v1	-	-	-
B1_226 DD	KT14 KK	225v1	+	+	±
B1_188 DD	KT14 KK	343v1	-	-	-
B1_188 DD	KT14 KK	261v1	-	-	-
B1_188 DD	KT14 KK	225v1	+	+	±

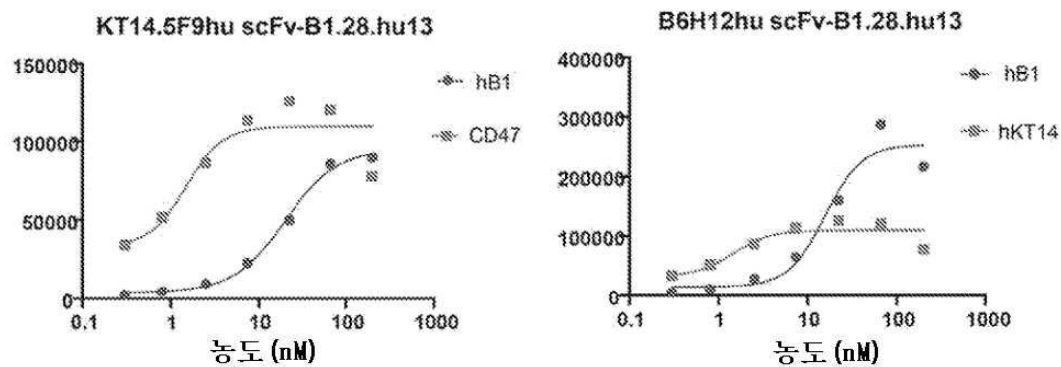
도면19



도면20

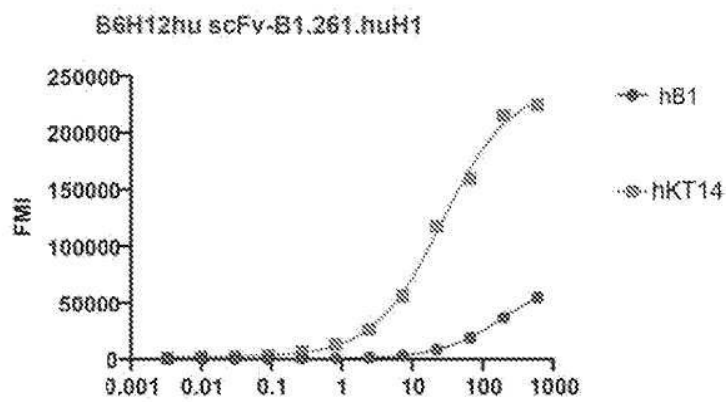
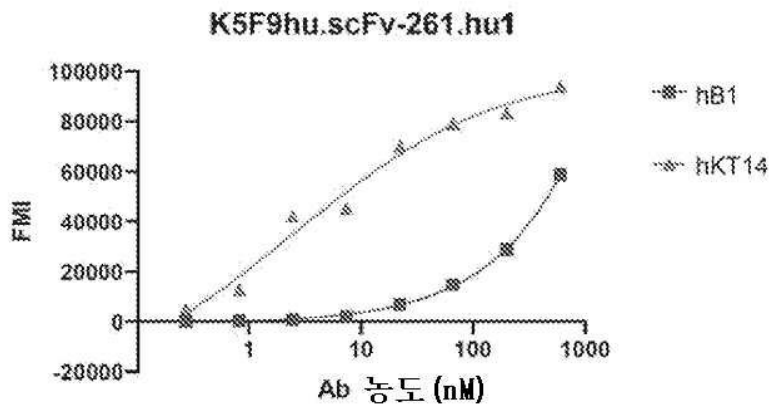


도면21



	hB1 EC50 (nM)	hKT14 EC50 (nM)
KT14.5F9huscFv-B1.28.hu13	20	1.4
KT14.B6H12huscFv-B1.28.hu13	15	1.5

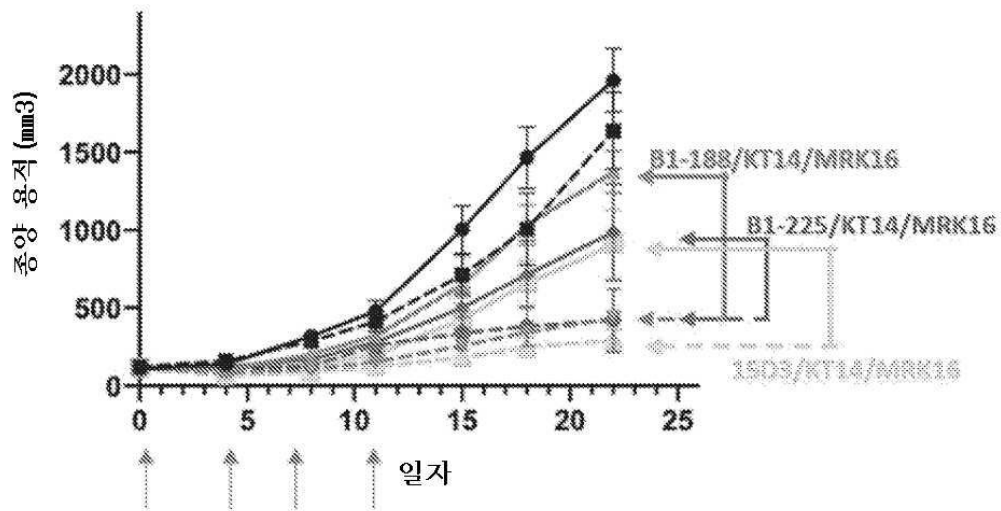
도면22



	hB1 EC50 (nM)	hKT14 EC50 (nM)
KT14.5F9huscFv-B1.261.hu1	>1000	2.7
KT14.B6H12huscFv-B1.261.hu1	229	26

도면23a

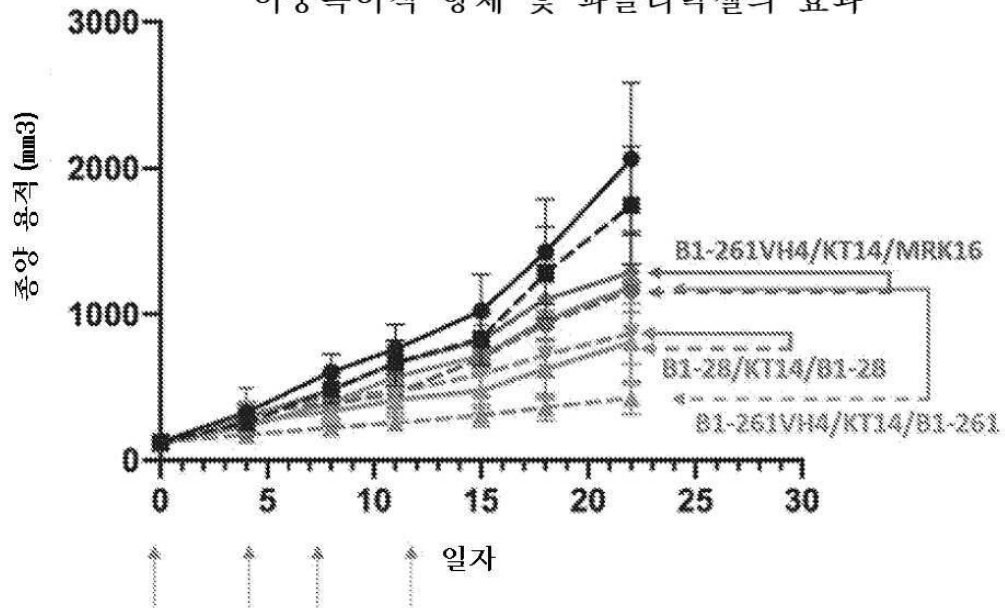
MES-SA-DX5 모델에 대한 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체 및 파클리탁셀의 효과



- 아이소형 3 mg/kg
- 아이소형 3mg/kg + 파클리탁셀 20 mg/kg
- ▲ KNJY B1-188/KT14/MRK16 3mg/kg
- ◆ KNJY B1-188/KT14/MRK16 3 mg/kg+ 파클리탁셀 20 mg/kg
- ▼ KNJY B1-225/KT14/MRK16 3mg/kg
- + KNJY B1-225/KT14/MRK16 3 mg/kg+ 파클리탁셀 20 mg/kg
- × KNJY 15D3/KT14/MRK16 3mg/kg
- * KNJY 15D3/KT14/MRK16 3 mg/kg+ 파클리탁셀 20 mg/kg

도면23b

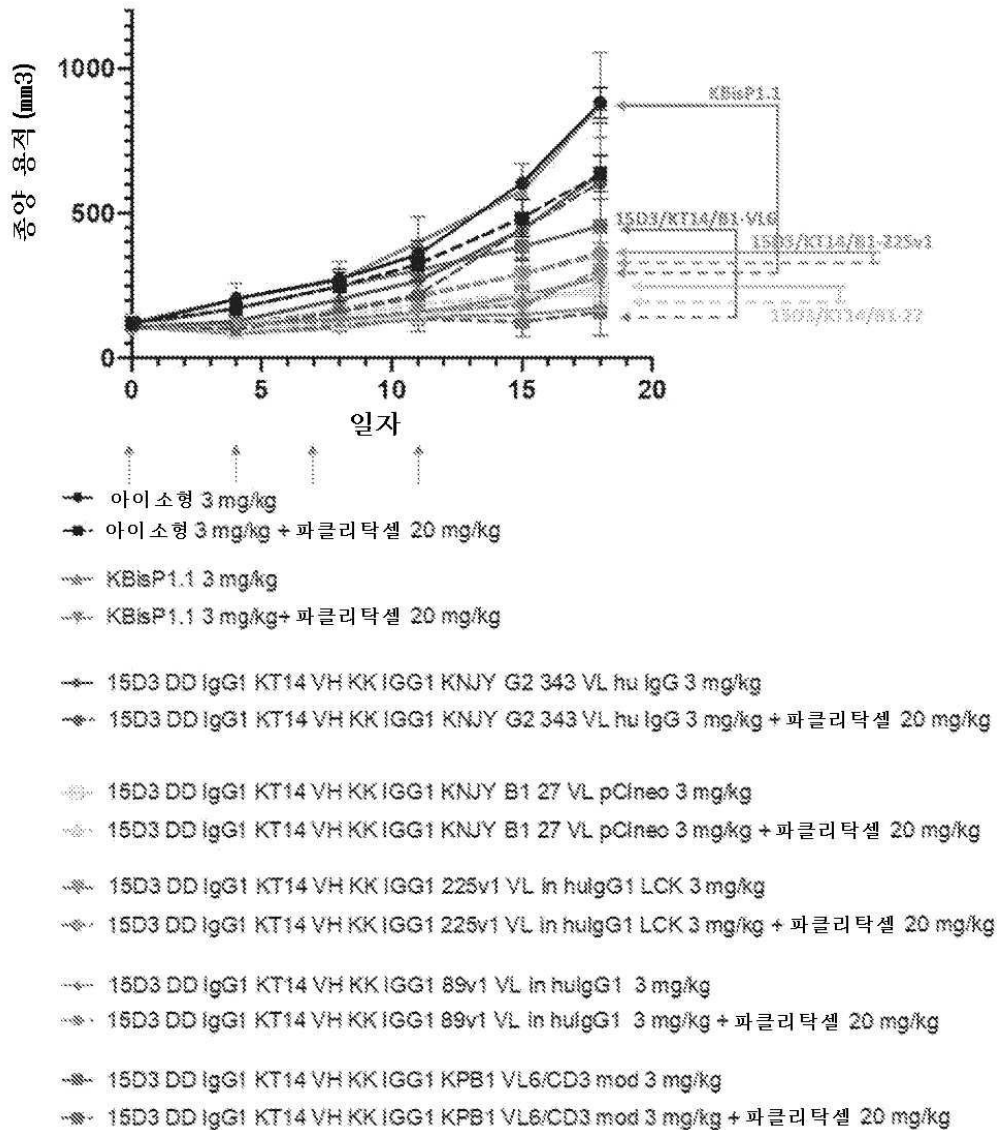
MES-SA-DX5 모델에 대한 항-MDR1 및 항-CD47
이중특이적 항체 및 파클리탁셀의 효과



- 아이 소형 3 mg/kg
- 아이 소형 3 mg/kg + 파클리탁셀 20 mg/kg
- ▲ KNJY B1-28 VH huIgG1 DD/KT14 KK KNJY B1-28 VL pC1 neo 3 mg/kg
- ▲ KNJY B1-28 VH huIgG1 DD/KT14 KK KNJY B1-28 VL pC1 neo 3 mg/kg + 파클리탁셀 20 mg/kg
- ▲ KNJY B1-261 VH4 VH-HC DD/KT14 IgG1 KK/MRK16 LC 인간화 3 mg/kg
- ▲ KNJY B1-261 VH4 VH-HC DD/KT14 IgG1 KK/MRK16 LC 인간화 3 mg/kg + 파클리탁셀 20 mg/kg
- ▲ KNJY B1-261 VH4 VH-HC DD/KT14 IgG1 KK/KNJY B1-261 VH4 VL-LC KK 3 mg/kg
- ▲ KNJY B1-261 VH4 VH-HC DD/KT14 IgG1 KK/KNJY B1-261 VH4 VL-LC KK 3 mg/kg + 파클리탁셀 20 mg/kg

도면23c

MES-SA-DX5 모델에 대한 항-MDR1 및 항-CD47 이중특이적 항체 및 파클리탁셀의 효과



도면24

B1 항제 HC1	Her2 항제 HC2	LC	B1 발현 세포	Her2 ELISA	Her2 SKBR
B1_129 DD	KT1-2 KK	B1_129	+	-	+
B1_188 DD	KT1 KK	MRK16	+	+	+
B1_261 DD	KT1-2 KK	B1_261	+	+	+
B1_261 VH4 DD	KT1 KK	MRK16	-	+	+
B1_261 VH4 DD	KT1 KK	B1_261 VH4	+	+	+
B1_261 VH4 DD	KT1-2 KK	B1_261 VH4	+	+	+
B1_261 VH4 DD	KT1-2 KK	B1_129 hmzKV1	-	-	+
B1_129 DD	KT1-2 KK	MRK16	-	-	-
B1_188 DD	KT1-2 KK	MRK16	+	+	+
B1_188 DD	KT1-2 KK	B1_188	+	+	+
B1_188 DD	KT1 DD	B1_188	+	+	+
B1_223 DD	KT1 KK	B1_223	+	+	+
B1_223 DD	KT1 KK	MRK16	+	+	+
B1_223 DD	KT1-2 KK	MRK16	+	-	+
B1_223 DD	KT1-2 KK	B1_223	+	-	+
B1_225 DD	KT1-2 KK	MRK16	+	-	+
B1_226 DD	KT1-2 KK	MRK16	+	-	+
B1_226 DD	KT1-2 KK	B1_226	+	-	-
B1_226 DD	KT1 DD	B1_226	+	-	+
B1_226 DD	KT1 DD	MRK16	-	+	-
B1_261 DD	KT1-2 KK	MRK16	-	+	-
B1_261 VH3 DD	KT1 KK	MRK16	-	+	+
B1_261 VH4 DD	KT1 KK	B1_129 hmzKV1	+	-	-
B1_129 hmzKV3 DD	KT1 KK	MRK16	-	-	-
B1_129 hmzKV3 DD	KT1 KK	B1_129 hmzKV3	+	-	-
B1_129 hmzKV3 DD	KT1 KK	B1_129 hmzKV1	+	-	-
B1_129 hmzKV3 DD	KT1-2 KK	MRK16	-	-	-
B1_129 hmzKV3 DD	KT1-2 KK	B1_129 hmzKV3	+	-	-
B1_129 hmzKV3 DD	KT1-2 KK	B1_129 hmzKV1	+	-	-

도면25

B1 항체 HC1	항-PDL1 HC2	LC	B1 발현 세포	PDL1 ELISA	PDL1 발현 세포
B1_188 DD	KT9 KK	B1_188	-	+	+
B1_188 DD	KT9 KK	B1_188	-	+	+
B1_261 VH3 DD	KT9 KK	B1_261 VH3	+	+	+
B1_261 VH4 DD	KT9 KK	B1_261 VH4	+	+	+
B1_261 VH4 DD	KT9 KK	B1_129 hmzKV1	+	-	+
B1_261 VH4 DD	KT9 KK	MRK16	+	+	+
B1_188 DD	KT9 KK	MRK16	+	+	-
B1_188 DD	KT9 KK	MRK16	+	+	-
B1_223 DD	KT9 KK	MRK16	+	+	-
B1_226 DD	KT9 KK	B1_226	+	+	-
B1_226 DD	KT9 KK	MRK16	-	+	-
B1_226 DD	KT9 KK	B1_226	+	+	-
B1_226 DD	KT9 KK	MRK16	-	+	-
B1_129 hmzKV3 DD	KT9 KK	MRK16	-	-	-
B1_129 hmzKV3 DD	KT9 KK	B1_129 hmzKV3	+	-	-
B1_129 hmzKV3 DD	KT9 KK	B1_129 hmzKV1	+	-	-

서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Kenjockey Biotechnology, Inc.
- <120> ANTI-MDR1 ANTIBODIES AND USES THEREOF
- <130> KNJY-003WO
- <140> PCT/US2021/015534
- <141> 2021-01-28
- <150> US 63/085,818
- <151> 2020-09-30
- <150> US 62/967,470
- <151> 2020-01-29
- <160> 380
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 49
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

Met Met Leu Val Phe Gly Glu Met Thr Asp Ile Phe Ala Asn Ala Gly
 1 5 10 15
 Asn Leu Glu Asp Leu Met Ser Asn Ile Thr Asn Arg Ser Asp Ile Asn
 20 25 30
 Asp Thr Gly Phe Phe Met Asn Leu Glu Glu Asp Met Thr Arg Tyr Ala
 35 40 45
 Tyr

<210> 2
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2

Thr Arg Gly Trp Lys Leu
 1 5
 <210> 3
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

Gly Thr Thr Leu Val Leu Ser Gly Glu Tyr Ser Ile Gly Gln
 1 5 10

<210> 4
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4

Ser Lys Ile Ile Gly Val Phe Thr Arg Ile Asp Asp Pro Glu Thr Lys
 1 5 10 15
 Arg Gln Asn Ser Asn Leu Phe Ser
 20

<210> 5
 <211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Arg Phe Gly Ala Tyr Leu Val Ala His Lys Leu Met Ser Phe Glu Asp

1 5 10 15

<210> 6

<211> 118

<212> PRT

<213

> Mus musculus

<400> 6

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Pro Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400

> 7

Ser Tyr Thr Met Ser

1 5
 <210> 8
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 8
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 9
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 9

Tyr Gly Asn Tyr Gly Trp Phe Thr Tyr
 1 5

<210> 10
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 10

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
 20 25 30
 Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

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

85 90 95
Ser His Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 11

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

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 13

Phe Gln Gly Ser His Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 14

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 14

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20

25

30

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

85 90 95
 Ala Arg Tyr Tyr Arg Tyr Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 15

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 15

Leu Tyr Thr Met Ser

1 5

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 16

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

1 5 10 15

Gly

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 17

Tyr Tyr Arg Tyr Asp Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 18

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

Asp Val Leu Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser

20 25 30

Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 19

<211> 119

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> humanized sequence

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 20

<211> 112

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> humanized sequence

<400> 20

Asp Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30
Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

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

100 105 110
<210> 21

<211> 112

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> humanized sequence

<400> 21

Asp Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser

20 25 30

Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 22

<211> 112

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> humanized sequence

<400> 22

Glu Val 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 Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser

20 25 30

Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

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

<210> 23

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 23

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

115

<210> 24

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 24

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Thr Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 25

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 25

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 26

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 26

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35						40						45					
Ala	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val		
50						55						60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Asn	Leu	Tyr		
65						70						75			80		
Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys		
			85						90						95		
Ala	Arg	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Gly	Trp	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr		
100						105						110					

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 27

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 27

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 28

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 29

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ile 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 Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Asn Phe Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 30

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 30

Asn Tyr Gly Val Ser

1 5
 <210> 31
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 31
 Thr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ile Val Arg
 1 5 10 15

Gly

<210> 32
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 32
 Gly Tyr Gly Asn Phe Ala Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10
 <210> 33
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 33
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30
 Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

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

85 90 95
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 34

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Asp Glu Ala Trp Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 35

Asn Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 36

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 36

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

1 5 10 15

Gly

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 37

Tyr Gly Tyr Asp Glu Ala Trp Phe Ala Ser

1 5 10

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 38

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Lys Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

	100	105	110
<210>	39		
<211>	16		
<212>	PRT		
<213>	Mus musculus		
<400>	39		
	Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu		
1	5	10	15
<210>	40		
<211>	7		
<212>	PRT		
<213>	Mus musculus		
<400>	40		
	Lys Val Ser Lys Arg Phe Ser		
1	5		
<210>	41		
<211>	9		
<212>	PRT		
<213>	Mus musculus		
<400>	41		
	Phe Gln Gly Ser His Val Pro Arg Thr		
1	5		
<210>	42		
<211>	9		
<212>	PRT		
<213>	Mus musculus		
<400>	42		
	Phe Gln Gly Ser His Phe Pro Arg Thr		
1	5		
<210>	43		
<211>	121		
<212>	PRT		
<213>	Mus musculus		

<400> 43

Glu Val Ile Leu Val Glu Ser Gly Glu Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Tyr Tyr Gly Tyr Glu Gly Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly

100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 44

Asn Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 45

Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 46

His Tyr Tyr Gly Tyr Glu Gly Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 47

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 47

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 48

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 49

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 50

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 51

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Arg Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Ile Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Tyr Gly Asn Phe Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly His Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 52

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

1 5 10 15

Gly

<210> 53

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 53

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

Tyr Gly Ser Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 54

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 54

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Tyr Gly Ser Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 55

Phe Gln Gly Ser His Ile Pro Tyr Thr

1 5

<210> 56

<211> 122

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 56

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Val Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Ile Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Arg Ala Tyr Tyr Gly Asn Leu Val Gly Tyr Gly Val Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 57

Thr Tyr Val Ile His

1 5

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 58

Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Asp Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 59

<211> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 59

Ala Tyr Tyr Gly Asn Leu Val Gly Tyr Gly Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 60

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 60

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Ile

20 25 30

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

85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 61
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 61

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Ile Tyr
 1 5 10

<210> 62
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 62

His Gln Trp Gly Ser Asn Leu Pro Thr
 1 5

<210> 63
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Unknown

<220
 ><223> humanized sequence

<400> 63
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr

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

 Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Ala Tyr Tyr Gly Asn Leu Val Gly Tyr Gly Val Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 64
 <211> 106
 <212>
 > PRT
 <213> Unknown
 <220><223> humanized sequence
 <400> 64
 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 Ser Ser Val Ser Phe Ile
 20 25 30
 Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Pro Trp Ile Phe
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Trp Gly Ser Asn Leu Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 65

<211> 106

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> humanized sequence

<400> 65

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Ile

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Trp Ile Phe

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Gly Ser Asn Leu Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 66

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 66

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Tyr Gly Asn Phe Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 67

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 67

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Met Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 68

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 68

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 69

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 70

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Asn Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Leu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 71

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 71

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Asn Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 72

Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Phe Ala Ser

1 5

<210> 73

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 73

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Phe Leu Ile Ser Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 74

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Tyr Ser Asn Tyr Gly Arg Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Thr

115

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 75

Tyr Ser Asn Tyr Gly Arg Phe Ala Ser

1 5

<210> 76

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 76

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30
 Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro
 50 55 60

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

<210> 77

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 77

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 78

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 78

Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe

1 5

<210> 79

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 79

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 80

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 81

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 81

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

1 5 10 15

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

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

85 90 95
 Ala Arg Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 82

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

1 5 10 15

Gly

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 83

Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 84

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 84

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Phe Leu Ile Ser Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 85

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 85

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Asn Phe Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 86

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

Gly

<210> 87

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 87

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Tyr Gly Asn Phe Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 88

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Tyr Ser Asn Tyr Gly Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 89

Tyr Ser Asn Tyr Gly Arg Phe Ala Tyr

1 5

<210> 90

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 90

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Asp Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe 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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 91

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 91

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

<210> 92

<211> 118

<212> PRT

<213>

Mus musculus

<400> 92

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

Ser Leu Lys Phe Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Phe Ser Asn Phe Gly Arg Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 93

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400>

> 93

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

Gly

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 94

Phe Ser Asn Phe Gly Arg Phe Ala Ser
1 5

<210> 95

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 95

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Phe Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 96

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 96

Arg Phe Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 97

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Lys Tyr Ser Asn Tyr Gly Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Thr

115

<210> 98

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 98

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 99

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Tyr Ser Asn Tyr Gly Arg Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Thr

115

<210> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 100

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

1 5 10 15

Gly

<210> 101

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 101

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

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

<210> 102

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 102

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 103
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400>
 > 103
 Phe Ser Asn Tyr Gly Arg Phe Ala Ser
 1 5
 <210> 104
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 104
 Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30
 Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

 <210> 105
 <211> 119
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Thr Asn Asp Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 106

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 106

Asn Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 107

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 107

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

1 5 10 15

Gly

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 108

Arg Gly Thr Asn Asp Ala Trp Phe Gly Tyr

1 5 10

<210> 109

<211> 113

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 109

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Phe Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe 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 Leu Gly Val Tyr Phe Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Gln Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 110

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 110

Arg Phe Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 111

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 111

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Gln Tyr Thr

1 5 10

<210> 112

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 113

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 113

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Phe Met Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 114

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 114

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Phe Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Glu

100 105 110

<210> 115

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Asn Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Leu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Tyr Ser Asn Leu Ala Trp Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 116

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 116

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

1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

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

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 117

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 117

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 118

<211> 122

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 118

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

Val Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

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

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ile Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg His Gly Arg Trp Leu Leu Gln Arg Gly Gly Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 119

Ser Tyr Gly Val His

1 5

<210> 120

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 120

Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 121

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 121

His Gly Arg Trp Leu Leu Gln Arg Gly Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 122

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 122

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

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Tyr
20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Cys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 123

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 123

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

<210> 124

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 124

Ser Ala Ser Tyr Arg Cys Ser
1 5

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 125

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 126

<211> 122

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 126

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Val Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg His Gly Arg Trp Leu Leu Gln Arg Gly Gly Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 127

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 127

Asp Val 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 Asn Val Gly Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 128

Ser Ala Ser Tyr Arg Ser Ser

1 5

<210> 129

<211> 122

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 129

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

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

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45
Val Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg His Gly Arg Trp Leu Leu Gln Arg Gly Gly Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 130
<211> 122
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 130
Gln Val Gln Met Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Val Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ile Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg His Gly Arg Trp Leu Leu Gln Arg Gly Gly Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 131
<211> 107
<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 131

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 132

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 132

Arg Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Tyr Val Ala

1 5 10

<210> 133

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 133

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35

40

45

Ala Ala Ile Ser Ser Asn Gly Ala Tyr Thr Tyr Phe Pro Asp Thr Val

50

55

60

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 Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85

90

95

Thr Arg Arg Gly Trp Asp Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 134

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 134

Ala Ile Ser Ser Asn Gly Ala Tyr Thr Tyr Phe Pro Asp Thr Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 135

Arg Gly Trp Asp Thr Trp Phe Ala Tyr

1

5

<210> 136

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 136

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 137

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 137

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 138

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 138

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 139

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 139

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Asn Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 140

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 140

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Met

1 5 10 15

Gly

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213>

> Mus musculus

<400> 141

Tyr Ser Asn Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr

1 5
 <210> 142
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 142
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser Leu Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110
 <210> 143
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 143
 Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Arg Thr
 1 5
 <210> 144
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 144
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Ser Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

Ala Arg Tyr Tyr Val Tyr Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 145

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 145

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

<210> 146

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 146

Tyr Tyr Val Tyr Asp Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 147

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 147

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Phe Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 148

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 148

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Arg Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65						70						75						80
Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys			
					85						90						95	
Gly	Arg	Gln	Gly	His	Trp	Gly	Arg	Thr	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln			
					100						105						110	
Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser											
					115						120							

<210> 149
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 149

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

<210> 150

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 150

Gln Gly His Trp Gly Arg Thr Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 151

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 151

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

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

35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Trp Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu

65 70 75 80
 Gly Glu Asp Gly Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 152
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 152

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His

1 5 10

<210> 153
 <211> 7
 <212> PRT

<

213> Mus musculus

<400> 153

Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser

1 5

<210> 154
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 154

Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 155
 <211> 122
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 155

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Phe Ile Ser Cys Tyr Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Lys Phe Asn Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Pro Ile Gln Phe Gly Asn Phe Tyr Pro Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 156

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 156

Asn Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 157

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 157

Phe Ile Ser Cys Tyr Asn Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 158

<211> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 158

Leu Pro Ile Gln Phe Gly Asn Phe Tyr Pro Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 159

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 159

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 160

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 160

Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His

1 5 10

<210> 161

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 161

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<

213> Mus musculus

<400> 162

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 163

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 163

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Lys Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Asn Tyr Gly Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 164

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 164

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

1 5 10 15

Gly

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 165

Tyr Ser Asn Tyr Gly Trp Phe Pro Tyr

1 5

<210> 166

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 166

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

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

<210> 167

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 167

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

<210> 168

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 168

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

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

100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 169
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 169
 Thr Ile Ser Ser Asp Gly Ser Tyr Thr Tyr His Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 170
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 170
 Gln Gly Asn Trp Gly Arg Thr Trp Phe Thr Tyr
 1 5 10
 <210> 171
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 171
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu

65 70 75 80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 172

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 172

Glu Val Ile Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Lys Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Lys Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gly Arg Tyr Ser Asn Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 173

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 173

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

1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Thr
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

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

<210> 174

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 174

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 175

<211> 122

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 175

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Phe Met Asn Trp Val Met Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe

50					55					60									
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Gly	Thr	Ala	His				
65					70					75					80				
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
85					90					95									
Ala	Arg	Cys	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	Asp	Tyr	Trp				
100					105					110									
Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
115					120														

<210>	176
<211>	5
<212>	PRT
<213>	Mus musculus
<400>	176

Gly Tyr Phe Met Asn

1 5

<210>	177
<211>	17
<212>	PRT
<213>	Mus musculus
<400>	177

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

<210>	178
<211>	13
<212>	PRT
<213>	Mus musculus
<400>	178

Cys Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 179

<211> 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 179

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val His Asn Tyr

20 25 30

Gly Val Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile His Ala Ala Ser His Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Lys Leu Lys

100 105 110

<210> 180

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 180

Arg Ala Ser Glu Ser Val His Asn Tyr Gly Val Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 181

Ala Ala Ser His Gln Gly Ser

1 5

<210> 182

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 182

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 183

<211> 261

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 183

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

1 5 10 15

Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Phe Ser Ile Thr Ser Gly Tyr

20 25 30

Gly Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Phe Ile Asn Ser Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Pro Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

His Leu Thr Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Trp Gly His Thr Leu Gly Val Thr Arg Asp Phe Trp Tyr Phe Asp

100 105 110

Phe Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser

260

<210

> 184

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mus musculus or Rattus norvegicus

<400> 184

Ser Gly Tyr Gly Trp Asn

1 5

<210> 185

<211> 16

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 185

Phe Ile Asn Ser Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Pro Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 186

<211> 16

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 186

Trp Gly His Thr Leu Gly Val Thr Arg Asp Phe Trp Tyr Phe Asp Phe

1 5 10 15

<210> 187

<211> 211

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 187

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

1 5 10 15

Thr Ile Ile Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn Trp

20 25 30

Tyr Arg Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Pro Leu Ile Tyr Tyr Thr

35 40 45

Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Ser Phe Ser Gly Ser Arg Ser

50 55 60

Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe

65 70 75 80

Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ala Ser Phe Pro Trp Thr Phe Gly

85 90 95

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

100 105 110

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser

115 120 125

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

195

200

205

Gly Glu Cys

210

<210> 188

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mus musculus or Rattus norvegicus

<400> 188

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn

1

5

10

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mus musculus or Rattus norvegicus

<400> 189

Tyr Thr Ser Ile Leu Gln Ser

1

5

<210> 190

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mus musculus or Rattus norvegicus

<400> 190

Gln Gln Asp Ala Ser Phe Pro Trp Thr

1

5

<210> 191

<211> 305

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 191

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

1 5 10 15

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

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg His Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ile Tyr Pro Thr Gly Gly Phe Ala
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140

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

 Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
 210 215 220
 Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 225 230 235 240
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Gln Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser

305

<210> 192

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mus musculus or Rattus norvegicus

<400> 192

Asn Tyr Trp Met Thr

1 5

<210> 193

<211> 17

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 193

Ser Ile Thr Asn Ile Gly Gly Ser Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 194

<211> 15

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 194

His Tyr Tyr Ser Ser Tyr Ile Tyr Pro Thr Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 195

<211> 212

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 195

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

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr

20 25 30

Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp Leu Tyr Asp

35 40 45

Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Thr Met Glu Thr Glu Asp

65 70 75 80

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr Phe

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn

195 200 205

Arg Gly Glu Cys

210

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mus musculus or Rattus norvegicus

<400> 196

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 197

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mus musculus or Rattus norvegicus

<400> 197

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 198

<211> 9

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 198

Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 199

<211> 210

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 199

Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

1 5 10 15

Thr Leu Thr Cys Lys Gly Ser Gln Asn Ile Asn Asn Phe Leu Ala Trp

20 25 30

Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Thr

35 40 45
 Asn Ser Leu His Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu His Ser Glu Asp Leu
 65 70 75 80
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Tyr Thr Phe Gly Ala
 85 90 95
 Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 100 105 110

 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 130 135 140
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 145 150 155 160
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 165 170 175

 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 180 185 190
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 195 200 205
 Glu Cys
 210
 <210> 200
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 200
 Lys Gly Ser Gln Asn Ile Asn Asn Phe Leu Ala
 1 5 10
 <210> 201
 <211> 7

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 201

Lys Thr Asn Ser Leu His Thr

1 5

<210> 202

<211> 8

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 202

Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Tyr Thr

1 5

<210> 203

<211> 290

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Mus musculus or Rattus norvegicus

<220><221> misc_feature

<222> (277)..(277)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 203

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Gly Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Asn Ser Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Pro Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Thr Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Trp Gly His Thr Met Gly Thr Ile Arg Asp Phe Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Phe Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140

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

 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270

 Asp Val Ser His Xaa Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val
 290
 <210> 204
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Mus musculus or Rattus norvegicus

<400> 204

Tyr Ile Asn Ser Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Pro Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 205

<211> 16

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 205

Trp Gly His Thr Met Gly Thr Ile Arg Asp Phe Trp Tyr Phe Asp Phe
1 5 10 15

<210> 206

<211> 125

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 206

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

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

Asp Phe Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 207

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 207

Ser Gly Phe Gly Trp Asn

1 5

<210> 208

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 208

Trp Gly His Ser Met Gly Thr Thr Arg Asp Tyr Trp Tyr Phe Asp Phe

1 5 10 15

<210> 209

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 209

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Ile Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Pro Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Thr Met Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ala Ser Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 210

<211> 124

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 210

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ser Ile Thr Asn Thr Gly Ala Ala Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 211

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 211

Ser Ile Thr Asn Thr Gly Ala Ala Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 212

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 212

His Tyr Tyr Ser Ser Tyr Val Tyr Pro Thr Gly Gly Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 213

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 213

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Thr Pro Lys Leu Cys Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Thr Met Glu Thr Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Thr Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 214

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 214

Arg Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 215

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 215

Gln Gln Trp Thr Thr Asn Pro Pro Thr

1 5

<210> 216

<211> 124

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 216

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ser Ile Thr His Thr Gly Gly Asn Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 217

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 217

Ser Ile Thr His Thr Gly Gly Asn Thr Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 218

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 218

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Thr Met Glu Thr Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Thr Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 219

<211> 9

<212>

PRT

<213> Mus musculus

<400> 219

Gln Gln Trp Thr Ser Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 220

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 220

Tyr Ile Asn Ser Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Pro Leu Lys Gly

1 5 10 15

<210> 221

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 221

Trp Gly His Thr Met Gly Val Thr Arg Asp Phe Trp His Phe Asp Phe

1 5 10 15

<210> 222

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 222

Asp Ile His Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Ile Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Ala Ile Lys Pro Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gly Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ala Ser Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 223

<211> 125

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 223

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

1 5 10 15
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Ala
20 25 30
Tyr Gly Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45
Met Gly Tyr Ile Asn Ser Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Pro Leu
50 55 60
Lys Ser Gln Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80
Leu Gln Leu Thr Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Gly His Thr Met Gly Val Thr Arg Asp Tyr Trp Tyr Phe
100 105 110
Asp Phe Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 224

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 224

Ser Ala Tyr Gly Trp Asn

1 5

<210> 225

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 225

Trp Gly His Thr Met Gly Val Thr Arg Asp Tyr Trp Tyr Phe Asp Phe

1 5 10 15

<210> 226

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 226

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Ile Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Pro Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Ser Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ala Ser Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 227

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 227

Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser

1 5

<210> 228

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 228

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

1 5 10 15

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

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

85 90 95
Tyr Cys Val Arg Asn Trp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 229

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 229

Asp Phe Tyr Met Asn

1 5

<210> 230

<211> 19

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 230

Phe Ile Arg Asp Lys Val Asn Gly Tyr Thr Thr Val Tyr Asn Pro Ser

1 5 10 15

Val Gln Gly

<210> 231

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 231

Asn Trp Ala Leu Asp Tyr

1 5

<210> 232

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 232

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Thr Asn Ser Leu Leu Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Phe Gly Thr His Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 233

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 233

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 234

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 234

Asp Thr Asn Ser Leu Leu Thr

1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 235

Gln His Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 236

<211> 115

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400>

> 236

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

1 5 10 15

Ser Leu Gln Leu Ser Cys Leu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Thr Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Met

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gln Glu Gly Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 237

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 237

Asn Tyr Gly Met Thr

1 5

<210> 238

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 238

Gln Glu Gly Ala Ala Tyr

1 5

<210> 239

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 239

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

1 5 10 15

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Ile Tyr

20 25 30

Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Arg Met Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Ala Tyr His Cys Leu Gln Tyr Asn Lys Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 240

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 240

Arg Ala Ser Gln Asp Val Gly Ile Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 241

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 241

Arg Ala Thr Asn Leu Ala Asp

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 242

Leu Gln Tyr Asn Lys Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 243

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400>

> 243

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Ala Pro Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Ser Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Thr

50 55 60

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 244

<211> 19

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 244

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

Val Lys Gly

<210> 245

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 245

Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 246

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 246

Asp Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Asn Leu Ala Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Asn Cys Lys Ala Ser Lys Ser Ile Tyr Lys Tyr

20

25

30

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 247
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 247

Lys Ala Ser Lys Ser Ile Tyr Lys Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 248
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 248

Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5

<210> 249
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 249
 Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 250
 <211> 122

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 250

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ser Ile Thr Asn Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ala Trp Gly Gly Ser Tyr Leu His Trp Tyr Phe Asp Phe Trp

100 105 110

Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 251

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 251

Ser Ile Thr Asn Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 252

<211> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 252

Ala Trp Gly Gly Ser Tyr Leu His Trp Tyr Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 253

<211> 113

<

212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 253

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Lys Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Thr Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 254

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 254

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 255

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 255

Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser

1 5

<210> 256

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 256

Gln Gln Tyr Tyr Asp Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 257

<211> 122

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 257

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ala Trp Gly Gly Val Tyr Leu His Trp Tyr Phe Asp Phe Trp

100 105 110

Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 258

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 258

Asn Ser Trp Met Ser

1

5

<210> 259

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 259

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

1

5

10

15

Gly

<210> 260

<211> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 260

Ala Trp Gly Gly Val Tyr Leu His Trp Tyr Phe Asp Phe

1

5

10

<210> 261

<211> 113

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 261

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

1

5

10

15

Glu Thr Val Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

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

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

Lys

<210> 262

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 262

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15
 Ala

<210> 263

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 263

Trp Ala Ser Ala Arg Gln Ser
 1 5

<210> 264

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 264

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Glu Trp Thr Thr Val Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 265

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 265

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

1 5 10 15

Gly

<210> 266

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 266

Glu Trp Thr Thr Val Gly Asp Tyr

1 5

<210> 267

<211> 109

<212> PRT

<213>

> Mus musculus

<400> 267

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

1 5 10 15

Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Thr Asn Gln Asn Val Asp Tyr Tyr Gly

20 25 30

Asn Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys

35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 268

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 268

Lys Thr Asn Gln Asn Val Asp Tyr Tyr Gly Asn Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 269

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 269

Leu Ala Ser Asn Leu Ala Ser

1 5
 <210> 270
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 270
 Gln Gln Ser Arg Asn Leu Arg Thr
 1 5
 <210> 271
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 271
 Asp Ile Trp Met Thr Gln Ser Pro Ala Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Thr Asn Gln Asn Val Asp Tyr Tyr Gly
 20 25 30
 Asn Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys
 35 40 45
 Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg
 50 55 60
 Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro
 65 70 75 80
 Val Glu Ala Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg Asn
 85 90 95
 Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105
 <210> 272
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 272
 Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
 20 25 30

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

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

<210> 273
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 273

Asn Tyr Trp Met Ser
 1 5
 <210> 274
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 274

Ala Trp Gly Ala Val Tyr Leu His Trp Phe Phe Asp Phe
 1 5 10

<210> 275
 <211> 119
 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 275

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Ala Pro Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Asn Lys His Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Ser

50 55 60

Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Gln Asn Met

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ile Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Thr Thr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Val Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 276

<211> 19

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 276

Phe Ile Arg Asn Lys His Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Ser Ser

1 5 10 15

Leu Lys Gly

<210> 277

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 277

Gly Gly Thr Thr Gly Thr Asp Tyr

1 5
 <210> 278
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 278
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asn Thr Lys Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

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

<210> 279
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 279
 Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Tyr Leu Asn

1 5 10
 <210> 280
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 280

Asn Thr Lys Ser Leu Gln Thr

1 5

<210> 281

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 281

Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 282

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 282

Ser Ile Ser Ser Thr Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Met Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 283

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> synthetic sequence

<400> 283

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

[illegible]

Asp	Val	Leu	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ser
			20					25					30		
Thr	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55						60			

[illegible]

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Arg Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

<210> 286

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 286

Glu Val Ile Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60

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

85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Arg Tyr Glu Ala Trp Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 287

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 287

Glu Val Lys Val Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Val Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Met Ser Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Ala Gly Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 288

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 288

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Lys Phe Asn Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Pro Ile Gln Phe Gly Asn Phe Tyr Pro Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 289

<211> 120

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 289

Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro
1 5 10 15

Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg
20 25 30

Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp
35 40 45

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

50 55 60

Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

65					70					75					80	
Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Leu	
				85					90					95		
Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Gly	Ser	His	Phe	Pro	Arg	Thr	Phe	Gly	
				100					105					110		
Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys									
				115					120							

<210> 290

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 290

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 291

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (57)..(57)

<223> The amino acid at position 57 is N, Q or S

<400> 291

Glu Val Lys Val Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Val Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Met Ser Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Ala Gly Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 292

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (57)..(57)

<223> The amino acid at position 57 is N, Q or S and optionally Q or S

<400> 292

Glu Val Lys Val Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Val Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Met Ser Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Ala Gly Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 293

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 293

Glu Val Lys Val Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Val Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Met Ser Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Ala Gly Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 294

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 294

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

1 5 10 15

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

20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 295

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 295

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

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

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 296

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 296

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asp Tyr

20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Lys Phe Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Gly Phe Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 297

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 297

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Thr Ile Thr Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Ala Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 298

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 298

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 Thr Ile Ser Asp Tyr
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

100 105

<210> 299

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 299

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

1 5 10 15

Gly

<210> 300

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 300

Ser Leu Ala Gly Asn Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 301

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 301

Arg Tyr Thr Met Ser

1 5

<210> 302

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 302

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

<210> 303

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 303

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

Gly

<210> 304

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 304

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

Gly

<210> 305

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 305

Tyr Gly Ala Gly Asp Ala Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10

<210> 306

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 306

Asn Tyr Asn Met His

1 5

<210> 307

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 307

Thr Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 308

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 308

Gly Gly Tyr Arg Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 309

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 309

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

1 5 10 15

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

20 25 30
 Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 310

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 310

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 Asn Tyr

20					25					30						
Asn	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met	
35					40					45						
Gly	Thr	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Asp	Asp	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	
50					55					60						
Lys	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
85					90					95						
Ala	Arg	Gly	Gly	Tyr	Arg	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
100					105					110						
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	
115					120					125						
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	
130					135					140						
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	
145					150					155					160	
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	
165					170					175						
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	
180					185					190						
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	
195					200					205						
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	
210					215					220						
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	
225					230					235					240	
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
245					250					255						
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	
260					265					270						

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 311

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 311

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

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

85 90 95
 Ser His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 312

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 312

Asp Ile Val Met 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 Gln Ser Ile Val Tyr Ser

20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys 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 Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala

85 90 95
 Ser His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 313

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 313

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Lys Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala

85 90 95

Ser His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 314

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 314

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

[illegible]

	115
<210>	315
<211>	5
<212>	PRT
<213>	Artificial sequence
<220><223>	synthetic sequence
<400>	315

Asp Ser Trp Ile His

1 5

<210> 316

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400

> 316

Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210>	317
<211>	9
<212>	PRT
<213>	Artificial sequence
<220><223>	synthetic sequence
<400>	317

Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 318

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 318

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

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

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 319

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 319

Asp Val 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 Asn Val Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 320

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 320

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

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

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

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

420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 321

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 321

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

1 5

<210> 322

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 322

Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr

1 5

<210> 323

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 323

Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 324

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 324

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

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

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

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 325

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 325

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 326

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 326

Asn Pro Asn Ser Gly Gly

1 5

<210> 327

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 327

Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 328

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 328

Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 329

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 329

Phe Gln Ala Ser His Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 330

<211> 1280

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 330

Met Asp Leu Glu Gly Asp Arg Asn Gly Gly Ala Lys Lys Lys Asn Phe

1 5 10 15

Phe Lys Leu Asn Asn Lys Ser Glu Lys Asp Lys Lys Glu Lys Lys Pro

20 25 30

Thr Val Ser Val Phe Ser Met Phe Arg Tyr Ser Asn Trp Leu Asp Lys

35 40 45

Leu Tyr Met Val Val Gly Thr Leu Ala Ala Ile Ile His Gly Ala Gly

50 55 60

Leu Pro Leu Met Met Leu Val Phe Gly Glu Met Thr Asp Ile Phe Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Ile Asn Asp Thr Gly Phe Phe Met Asn Leu Glu Glu Asp Met Thr

100 105 110

Arg Tyr Ala Tyr Tyr Tyr Ser Gly Ile Gly Ala Gly Val Leu Val Ala

115 120 125

Ala Tyr Ile Gln Val Ser Phe Trp Cys Leu Ala Ala Gly Arg Gln Ile

130 135 140

His Lys Ile Arg Lys Gln Phe Phe His Ala Ile Met Arg Gln Glu Ile

145 150 155 160

Gly Trp Phe Asp Val His Asp Val Gly Glu Leu Asn Thr Arg Leu Thr

165 170 175

Asp Asp Val Ser Lys Ile Asn Glu Gly Ile Gly Asp Lys Ile Gly Met

180 185 190

Phe Phe Gln Ser Met Ala Thr Phe Phe Thr Gly Phe Ile Val Gly Phe

195 200 205

Thr Arg Gly Trp Lys Leu Thr Leu Val Ile Leu Ala Ile Ser Pro Val
210 215 220

Leu Gly Leu Ser Ala Ala Val Trp Ala Lys Ile Leu Ser Ser Phe Thr
225 230 235 240

Asp Lys Glu Leu Leu Ala Tyr Ala Lys Ala Gly Ala Val Ala Glu Glu
245 250 255

Val Leu Ala Ala Ile Arg Thr Val Ile Ala Phe Gly Gly Gln Lys Lys
260 265 270

Glu Leu Glu Arg Tyr Asn Lys Asn Leu Glu Glu Ala Lys Arg Ile Gly
275 280 285

Ile Lys Lys Ala Ile Thr Ala Asn Ile Ser Ile Gly Ala Ala Phe Leu
290 295 300

Leu Ile Tyr Ala Ser Tyr Ala Leu Ala Phe Trp Tyr Gly Thr Thr Leu
305 310 315 320

Val Leu Ser Gly Glu Tyr Ser Ile Gly Gln Val Leu Thr Val Phe Phe
325 330 335

Ser Val Leu Ile Gly Ala Phe Ser Val Gly Gln Ala Ser Pro Ser Ile
340 345 350

Glu Ala Phe Ala Asn Ala Arg Gly Ala Ala Tyr Glu Ile Phe Lys Ile
355 360 365

Ile Asp Asn Lys Pro Ser Ile Asp Ser Tyr Ser Lys Ser Gly His Lys
370 375 380

Pro Asp Asn Ile Lys Gly Asn Leu Glu Phe Arg Asn Val His Phe Ser
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Arg Lys Glu Val Lys Ile Leu Lys Gly Leu Asn Leu Lys
405 410 415

Val Gln Ser Gly Gln Thr Val Ala Leu Val Gly Asn Ser Gly Cys Gly
420 425 430

Lys Ser Thr Thr Val Gln Leu Met Gln Arg Leu Tyr Asp Pro Thr Glu
435 440 445

Gly Met Val Ser Val Asp Gly Gln Asp Ile Arg Thr Ile Asn Val Arg

450 455 460
 Phe Leu Arg Glu Ile Ile Gly Val Val Ser Gln Glu Pro Val Leu Phe
 465 470 475 480

 Ala Thr Thr Ile Ala Glu Asn Ile Arg Tyr Gly Arg Glu Asn Val Thr
 485 490 495
 Met Asp Glu Ile Glu Lys Ala Val Lys Glu Ala Asn Ala Tyr Asp Phe
 500 505 510
 Ile Met Lys Leu Pro His Lys Phe Asp Thr Leu Val Gly Glu Arg Gly
 515 520 525
 Ala Gln Leu Ser Gly Gly Gln Lys Gln Arg Ile Ala Ile Ala Arg Ala
 530 535 540

 Leu Val Arg Asn Pro Lys Ile Leu Leu Leu Asp Glu Ala Thr Ser Ala
 545 550 555 560
 Leu Asp Thr Glu Ser Glu Ala Val Val Gln Val Ala Leu Asp Lys Ala
 565 570 575
 Arg Lys Gly Arg Thr Thr Ile Val Ile Ala His Arg Leu Ser Thr Val
 580 585 590
 Arg Asn Ala Asp Val Ile Ala Gly Phe Asp Asp Gly Val Ile Val Glu
 595 600 605

 Lys Gly Asn His Asp Glu Leu Met Lys Glu Lys Gly Ile Tyr Phe Lys
 610 615 620
 Leu Val Thr Met Gln Thr Ala Gly Asn Glu Val Glu Leu Glu Asn Ala
 625 630 635 640
 Ala Asp Glu Ser Lys Ser Glu Ile Asp Ala Leu Glu Met Ser Ser Asn
 645 650 655
 Asp Ser Arg Ser Ser Leu Ile Arg Lys Arg Ser Thr Arg Arg Ser Val
 660 665 670

 Arg Gly Ser Gln Ala Gln Asp Arg Lys Leu Ser Thr Lys Glu Ala Leu
 675 680 685
 Asp Glu Ser Ile Pro Pro Val Ser Phe Trp Arg Ile Met Lys Leu Asn
 690 695 700

Leu Thr Glu Trp Pro Tyr Phe Val Val Gly Val Phe Cys Ala Ile Ile
 705 710 715 720
 Asn Gly Gly Leu Gln Pro Ala Phe Ala Ile Ile Phe Ser Lys Ile Ile
 725 730 735

 Gly Val Phe Thr Arg Ile Asp Asp Pro Glu Thr Lys Arg Gln Asn Ser
 740 745 750
 Asn Leu Phe Ser Leu Leu Phe Leu Ala Leu Gly Ile Ile Ser Phe Ile
 755 760 765
 Thr Phe Phe Leu Gln Gly Phe Thr Phe Gly Lys Ala Gly Glu Ile Leu
 770 775 780
 Thr Lys Arg Leu Arg Tyr Met Val Phe Arg Ser Met Leu Arg Gln Asp
 785 790 795 800

 Val Ser Trp Phe Asp Asp Pro Lys Asn Thr Thr Gly Ala Leu Thr Thr
 805 810 815
 Arg Leu Ala Asn Asp Ala Ala Gln Val Lys Gly Ala Ile Gly Ser Arg
 820 825 830
 Leu Ala Val Ile Thr Gln Asn Ile Ala Asn Leu Gly Thr Gly Ile Ile
 835 840 845
 Ile Ser Phe Ile Tyr Gly Trp Gln Leu Thr Leu Leu Leu Leu Ala Ile
 850 855 860

 Val Pro Ile Ile Ala Ile Ala Gly Val Val Glu Met Lys Met Leu Ser
 865 870 875 880
 Gly Gln Ala Leu Lys Asp Lys Lys Glu Leu Glu Gly Ser Gly Lys Ile
 885 890 895
 Ala Thr Glu Ala Ile Glu Asn Phe Arg Thr Val Val Ser Leu Thr Gln
 900 905 910
 Glu Gln Lys Phe Glu His Met Tyr Ala Gln Ser Leu Gln Val Pro Tyr
 915 920 925

 Arg Asn Ser Leu Arg Lys Ala His Ile Phe Gly Ile Thr Phe Ser Phe
 930 935 940
 Thr Gln Ala Met Met Tyr Phe Ser Tyr Ala Gly Cys Phe Arg Phe Gly

945	950	955	960
Ala Tyr Leu Val	Ala His Lys Leu Met Ser Phe Glu Asp Val Leu Leu		
	965	970	975
Val Phe Ser Ala Val Val Phe Gly Ala Met Ala Val Gly Gln Val Ser			
	980	985	990
Ser Phe Ala Pro Asp Tyr Ala Lys	Ala Lys Ile Ser Ala	Ala His Ile	
	995	1000	1005
Ile Met Ile Ile Glu Lys Thr	Pro Leu Ile Asp Ser Tyr Ser Thr		
	1010	1015	1020
Glu Gly Leu Met Pro Asn Thr	Leu Glu Gly Asn Val Thr Phe Gly		
	1025	1030	1035
Glu Val Val Phe Asn Tyr Pro Thr Arg Pro Asp Ile	Pro Val Leu		
	1040	1045	1050
Gln Gly Leu Ser Leu Glu Val	Lys Lys Gly Gln Thr Leu Ala Leu		
	1055	1060	1065
Val Gly Ser Ser Gly Cys Gly	Lys Ser Thr Val Val Gln Leu Leu		
	1070	1075	1080
Glu Arg Phe Tyr Asp Pro Leu	Ala Gly Lys Val Leu Leu Asp Gly		
	1085	1090	1095
Lys Glu Ile Lys Arg Leu Asn	Val Gln Trp Leu Arg Ala His Leu		
	1100	1105	1110
Gly Ile Val Ser Gln Glu Pro	Ile Leu Phe Asp Cys Ser Ile Ala		
	1115	1120	1125
Glu Asn Ile Ala Tyr Gly Asp	Asn Ser Arg Val Val Ser Gln Glu		
	1130	1135	1140
Glu Ile Val Arg Ala Ala Lys	Glu Ala Asn Ile His Ala Phe Ile		
	1145	1150	1155
Glu Ser Leu Pro Asn Lys Tyr	Ser Thr Lys Val Gly Asp Lys Gly		
	1160	1165	1170
Thr Gln Leu Ser Gly Gly Gln	Lys Gln Arg Ile Ala Ile Ala Arg		
	1175	1180	1185

Ala Leu Val Arg Gln Pro His Ile Leu Leu Leu Asp Glu Ala Thr
 1190 1195 1200
 Ser Ala Leu Asp Thr Glu Ser Glu Lys Val Val Gln Glu Ala Leu
 1205 1210 1215
 Asp Lys Ala Arg Glu Gly Arg Thr Cys Ile Val Ile Ala His Arg
 1220 1225 1230

Leu Ser Thr Ile Gln Asn Ala Asp Leu Ile Val Val Phe Gln Asn
 1235 1240 1245
 Gly Arg Val Lys Glu His Gly Thr His Gln Gln Leu Leu Ala Gln
 1250 1255 1260
 Lys Gly Ile Tyr Phe Ser Met Val Ser Val Gln Ala Gly Thr Lys
 1265 1270 1275

Arg Gln

1280

<210> 331

<211> 1276

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 331

Met Glu Leu Glu Glu Asp Leu Lys Gly Arg Ala Asp Lys Asn Phe Ser

1 5 10 15
 Lys Met Gly Lys Lys Ser Lys Lys Glu Lys Lys Glu Lys Lys Pro Ala
 20 25 30
 Val Ser Val Leu Thr Met Phe Arg Tyr Ala Gly Trp Leu Asp Arg Leu
 35 40 45
 Tyr Met Leu Val Gly Thr Leu Ala Ala Ile Ile His Gly Val Ala Leu
 50 55 60
 Pro Leu Met Met Leu Ile Phe Gly Asp Met Thr Asp Ser Phe Ala Ser

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

100 105 110
 Tyr Tyr Thr Gly Ile Gly Ala Gly Val Leu Ile Val Ala Tyr Ile Gln
 115 120 125
 Val Ser Phe Trp Cys Leu Ala Ala Gly Arg Gln Ile His Lys Ile Arg

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

 195 200 205
 Lys Leu Thr Leu Val Ile Leu Ala Ile Ser Pro Val Leu Gly Leu Ser
 210 215 220
 Ala Gly Ile Trp Ala Lys Ile Leu Ser Ser Phe Thr Asp Lys Glu Leu
 225 230 235 240
 His Ala Tyr Ala Lys Ala Gly Ala Val Ala Glu Glu Val Leu Ala Ala
 245 250 255
 Ile Arg Thr Val Ile Ala Phe Gly Gly Gln Lys Lys Glu Leu Glu Arg

 260 265 270
 Tyr Asn Asn Asn Leu Glu Glu Ala Lys Arg Leu Gly Ile Lys Lys Ala
 275 280 285
 Ile Thr Ala Asn Ile Ser Met Gly Ala Ala Phe Leu Leu Ile Tyr Ala
 290 295 300
 Ser Tyr Ala Leu Ala Phe Trp Tyr Gly Thr Ser Leu Val Ile Ser Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Ser Ile Gly Gln Val Leu Thr Val Phe Phe Ser Val Leu Ile

 325 330 335
 Gly Ala Phe Ser Val Gly Gln Ala Ser Pro Asn Ile Glu Ala Phe Ala
 340 345 350

Asn Ala Arg Gly Ala Ala Tyr Glu Val Phe Lys Ile Ile Asp Asn Lys
 355 360 365
 Pro Ser Ile Asp Ser Phe Ser Lys Ser Gly His Lys Pro Asp Asn Ile
 370 375 380
 Gln Gly Asn Leu Glu Phe Lys Asn Ile His Phe Ser Tyr Pro Ser Arg

 385 390 395 400
 Lys Glu Val Gln Ile Leu Lys Gly Leu Asn Leu Lys Val Lys Ser Gly
 405 410 415
 Gln Thr Val Ala Leu Val Gly Asn Ser Gly Cys Gly Lys Ser Thr Thr
 420 425 430
 Val Gln Leu Met Gln Arg Leu Tyr Asp Pro Leu Asp Gly Met Val Ser
 435 440 445
 Ile Asp Gly Gln Asp Ile Arg Thr Ile Asn Val Arg Tyr Leu Arg Glu

 450 455 460
 Ile Ile Gly Val Val Ser Gln Glu Pro Val Leu Phe Ala Thr Thr Ile
 465 470 475 480
 Ala Glu Asn Ile Arg Tyr Gly Arg Glu Asp Val Thr Met Asp Glu Ile
 485 490 495
 Glu Lys Ala Val Lys Glu Ala Asn Ala Tyr Asp Phe Ile Met Lys Leu
 500 505 510
 Pro His Gln Phe Asp Thr Leu Val Gly Glu Arg Gly Ala Gln Leu Ser

 515 520 525
 Gly Gly Gln Lys Gln Arg Ile Ala Ile Ala Arg Ala Leu Val Arg Asn
 530 535 540
 Pro Lys Ile Leu Leu Leu Asp Glu Ala Thr Ser Ala Leu Asp Thr Glu
 545 550 555 560
 Ser Glu Ala Val Val Gln Ala Ala Leu Asp Lys Ala Arg Glu Gly Arg
 565 570 575
 Thr Thr Ile Val Ile Ala His Arg Leu Ser Thr Val Arg Asn Ala Asp

 580 585 590
 Val Ile Ala Gly Phe Asp Gly Gly Val Ile Val Glu Gln Gly Asn His

595 600 605
 Asp Glu Leu Met Arg Glu Lys Gly Ile Tyr Phe Lys Leu Val Met Thr
 610 615 620
 Gln Thr Ala Gly Asn Glu Ile Glu Leu Gly Asn Glu Ala Cys Lys Ser
 625 630 635 640
 Lys Asp Glu Ile Asp Asn Leu Asp Met Ser Ser Lys Asp Ser Gly Ser

 645 650 655
 Ser Leu Ile Arg Arg Arg Ser Thr Arg Lys Ser Ile Cys Gly Pro His
 660 665 670
 Asp Gln Asp Arg Lys Leu Ser Thr Lys Glu Ala Leu Asp Glu Asp Val
 675 680 685
 Pro Pro Ala Ser Phe Trp Arg Ile Leu Lys Leu Asn Ser Thr Glu Trp
 690 695 700
 Pro Tyr Phe Val Val Gly Ile Phe Cys Ala Ile Ile Asn Gly Gly Leu

 705 710 715 720
 Gln Pro Ala Phe Ser Val Ile Phe Ser Lys Val Val Gly Val Phe Thr
 725 730 735
 Asn Gly Gly Pro Pro Glu Thr Gln Arg Gln Asn Ser Asn Leu Phe Ser
 740 745 750
 Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Ile Ile Ser Phe Ile Thr Phe Phe Leu
 755 760 765
 Gln Gly Phe Thr Phe Gly Lys Ala Gly Glu Ile Leu Thr Lys Arg Leu

 770 775 780
 Arg Tyr Met Val Phe Lys Ser Met Leu Arg Gln Asp Val Ser Trp Phe
 785 790 795 800
 Asp Asp Pro Lys Asn Thr Thr Gly Ala Leu Thr Thr Arg Leu Ala Asn
 805 810 815
 Asp Ala Ala Gln Val Lys Gly Ala Thr Gly Ser Arg Leu Ala Val Ile
 820 825 830
 Phe Gln Asn Ile Ala Asn Leu Gly Thr Gly Ile Ile Ile Ser Leu Ile

 835 840 845

Tyr Gly Trp Gln Leu Thr Leu Leu Leu Leu Ala Ile Val Pro Ile Ile
 850 855 860
 Ala Ile Ala Gly Val Val Glu Met Lys Met Leu Ser Gly Gln Ala Leu
 865 870 875 880
 Lys Asp Lys Lys Glu Leu Glu Gly Ser Gly Lys Ile Ala Thr Glu Ala
 885 890 895
 Ile Glu Asn Phe Arg Thr Val Val Ser Leu Thr Arg Glu Gln Lys Phe
 900 905 910
 Glu Thr Met Tyr Ala Gln Ser Leu Gln Ile Pro Tyr Arg Asn Ala Met
 915 920 925
 Lys Lys Ala His Val Phe Gly Ile Thr Phe Ser Phe Thr Gln Ala Met
 930 935 940
 Met Tyr Phe Ser Tyr Ala Ala Cys Phe Arg Phe Gly Ala Tyr Leu Val
 945 950 955 960
 Thr Gln Gln Leu Met Thr Phe Glu Asn Val Leu Leu Val Phe Ser Ala
 965 970 975
 Ile Val Phe Gly Ala Met Ala Val Gly Gln Val Ser Ser Phe Ala Pro
 980 985 990
 Asp Tyr Ala Lys Ala Thr Val Ser Ala Ser His Ile Ile Arg Ile Ile
 995 1000 1005
 Glu Lys Thr Pro Glu Ile Asp Ser Tyr Ser Thr Gln Gly Leu Lys
 1010 1015 1020
 Pro Asn Met Leu Glu Gly Asn Val Gln Phe Ser Gly Val Val Phe
 1025 1030 1035
 Asn Tyr Pro Thr Arg Pro Ser Ile Pro Val Leu Gln Gly Leu Ser
 1040 1045 1050
 Leu Glu Val Lys Lys Gly Gln Thr Leu Ala Leu Val Gly Ser Ser
 1055 1060 1065
 Gly Cys Gly Lys Ser Thr Val Val Gln Leu Leu Glu Arg Phe Tyr
 1070 1075 1080
 Asp Pro Met Ala Gly Ser Val Phe Leu Asp Gly Lys Glu Ile Lys

1085 1090 1095
 Gln Leu Asn Val Gln Trp Leu Arg Ala Gln Leu Gly Ile Val Ser
 1100 1105 1110
 Gln Glu Pro Ile Leu Phe Asp Cys Ser Ile Ala Glu Asn Ile Ala
 1115 1120 1125
 Tyr Gly Asp Asn Ser Arg Val Val Ser Tyr Glu Glu Ile Val Arg
 1130 1135 1140
 Ala Ala Lys Glu Ala Asn Ile His Gln Phe Ile Asp Ser Leu Pro

1145 1150 1155
 Asp Lys Tyr Asn Thr Arg Val Gly Asp Lys Gly Thr Gln Leu Ser
 1160 1165 1170
 Gly Gly Gln Lys Gln Arg Ile Ala Ile Ala Arg Ala Leu Val Arg
 1175 1180 1185
 Gln Pro His Ile Leu Leu Leu Asp Glu Ala Thr Ser Ala Leu Asp
 1190 1195 1200
 Thr Glu Ser Glu Lys Val Val Gln Glu Ala Leu Asp Lys Ala Arg

1205 1210 1215
 Glu Gly Arg Thr Cys Ile Val Ile Ala His Arg Leu Ser Thr Ile
 1220 1225 1230
 Gln Asn Ala Asp Leu Ile Val Val Ile Gln Asn Gly Lys Val Lys
 1235 1240 1245
 Glu His Gly Thr His Gln Gln Leu Leu Ala Gln Lys Gly Ile Tyr
 1250 1255 1260
 Phe Ser Met Val Ser Val Gln Ala Gly Ala Lys Arg Ser

1265 1270 1275

<210> 332

<211> 1276

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 332

Met Glu Phe Glu Glu Asn Leu Lys Gly Arg Ala Asp Lys Asn Phe Ser

1 5 10 15

Lys Met Gly Lys Lys Ser Lys Lys Glu Lys Lys Glu Lys Lys Pro Ala
 20 25 30
 Val Gly Val Phe Gly Met Phe Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Asp Lys Leu
 35 40 45

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

 Tyr Ala Tyr Tyr Tyr Thr Gly Ile Gly Ala Gly Val Leu Ile Val Ala
 115 120 125
 Tyr Ile Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Ala Ala Gly Arg Gln Ile His
 130 135 140
 Lys Ile Arg Gln Lys Phe Phe His Ala Ile Met Asn Gln Glu Ile Gly
 145 150 155 160
 Trp Phe Asp Val His Asp Val Gly Glu Leu Asn Thr Arg Leu Thr Asp
 165 170 175

 Asp Val Ser Lys Ile Asn Asp Gly Ile Gly Asp Lys Ile Gly Met Phe
 180 185 190
 Phe Gln Ser Ile Thr Thr Phe Leu Ala Gly Phe Ile Ile Gly Phe Ile
 195 200 205
 Ser Gly Trp Lys Leu Thr Leu Val Ile Leu Ala Val Ser Pro Leu Ile
 210 215 220
 Gly Leu Ser Ser Ala Leu Trp Ala Lys Val Leu Thr Ser Phe Thr Asn
 225 230 235 240

 Lys Glu Leu Gln Ala Tyr Ala Lys Ala Gly Ala Val Ala Glu Glu Val
 245 250 255
 Leu Ala Ala Ile Arg Thr Val Ile Ala Phe Gly Gly Gln Gln Lys Glu

260 265 270
 Leu Glu Arg Tyr Asn Lys Asn Leu Glu Glu Ala Lys Asn Val Gly Ile
 275 280 285
 Lys Lys Ala Ile Thr Ala Ser Ile Ser Ile Gly Ile Ala Tyr Leu Leu
 290 295 300

 Val Tyr Ala Ser Tyr Ala Leu Ala Phe Trp Tyr Gly Thr Ser Leu Val
 305 310 315 320
 Leu Ser Asn Glu Tyr Ser Ile Gly Glu Val Leu Thr Val Phe Phe Ser
 325 330 335
 Ile Leu Leu Gly Thr Phe Ser Ile Gly His Leu Ala Pro Asn Ile Glu
 340 345 350
 Ala Phe Ala Asn Ala Arg Gly Ala Ala Phe Glu Ile Phe Lys Ile Ile
 355 360 365

 Asp Asn Glu Pro Ser Ile Asp Ser Phe Ser Thr Lys Gly Tyr Lys Pro
 370 375 380
 Asp Ser Ile Met Gly Asn Leu Glu Phe Lys Asn Val His Phe Asn Tyr
 385 390 395 400
 Pro Ser Arg Ser Glu Val Gln Ile Leu Lys Gly Leu Asn Leu Lys Val
 405 410 415
 Lys Ser Gly Gln Thr Val Ala Leu Val Gly Asn Ser Gly Cys Gly Lys
 420 425 430

 Ser Thr Thr Val Gln Leu Met Gln Arg Leu Tyr Asp Pro Leu Glu Gly
 435 440 445
 Val Val Ser Ile Asp Gly Gln Asp Ile Arg Thr Ile Asn Val Arg Tyr
 450 455 460
 Leu Arg Glu Ile Ile Gly Val Val Ser Gln Glu Pro Val Leu Phe Ala
 465 470 475 480
 Thr Thr Ile Ala Glu Asn Ile Arg Tyr Gly Arg Glu Asp Val Thr Met
 485 490 495

 Asp Glu Ile Glu Lys Ala Val Lys Glu Ala Asn Ala Tyr Asp Phe Ile
 500 505 510

Met Lys Leu Pro His Gln Phe Asp Thr Leu Val Gly Glu Arg Gly Ala
515 520 525

Gln Leu Ser Gly Gly Gln Lys Gln Arg Ile Ala Ile Ala Arg Ala Leu
530 535 540

Val Arg Asn Pro Lys Ile Leu Leu Leu Asp Glu Ala Thr Ser Ala Leu
545 550 555 560

Asp Thr Glu Ser Glu Ala Val Val Gln Ala Ala Leu Asp Lys Ala Arg
565 570 575

Glu Gly Arg Thr Thr Ile Val Ile Ala His Arg Leu Ser Thr Val Arg
580 585 590

Asn Ala Asp Val Ile Ala Gly Phe Asp Gly Gly Val Ile Val Glu Gln
595 600 605

Gly Asn His Asp Glu Leu Met Arg Glu Lys Gly Ile Tyr Phe Lys Leu
610 615 620

Val Met Thr Gln Thr Arg Gly Asn Glu Ile Glu Pro Gly Asn Asn Ala
625 630 635 640

Tyr Gly Ser Gln Ser Asp Thr Asp Ala Ser Glu Leu Thr Ser Glu Glu
645 650 655

Ser Lys Ser Pro Leu Ile Arg Arg Ser Ile Tyr Arg Ser Val His Arg
660 665 670

Lys Gln Asp Gln Glu Arg Arg Leu Ser Met Lys Glu Ala Val Asp Glu
675 680 685

Asp Val Pro Leu Val Ser Phe Trp Arg Ile Leu Asn Leu Asn Leu Ser
690 695 700

Glu Trp Pro Tyr Leu Leu Val Gly Val Leu Cys Ala Val Ile Asn Gly
705 710 715 720

Cys Ile Gln Pro Val Phe Ala Ile Val Phe Ser Arg Ile Val Gly Val
725 730 735

Phe Ser Arg Asp Asp Asp His Glu Thr Lys Arg Gln Asn Cys Asn Leu
740 745 750

Phe Ser Leu Phe Phe Leu Val Met Gly Leu Ile Ser Phe Val Thr Tyr

755	760	765	
Phe Phe Gln Gly Phe Thr	Phe Gly Lys Ala Gly Glu Ile Leu Thr Lys		
770	775	780	
Arg Val Arg Tyr Met Val	Phe Lys Ser Met Leu Arg Gln Asp Ile Ser		
785	790	795	800
Trp Phe Asp Asp His Lys	Asn Ser Thr Gly Ser Leu Thr Thr Arg Leu		
805	810	815	
Ala Ser Asp Ala Ser Ser	Val Lys Gly Ala Met Gly Ala Arg Leu Ala		
820	825	830	
Val Val Thr Gln Asn Val	Ala Asn Leu Gly Thr Gly Val Ile Leu Ser		
835	840	845	
Leu Val Tyr Gly Trp Gln	Leu Thr Leu Leu Val Val Ile Ile Pro		
850	855	860	
Leu Ile Val Leu Gly Gly	Ile Ile Glu Met Lys Leu Leu Ser Gly Gln		
865	870	875	880
Ala Leu Lys Asp Lys Lys	Gln Leu Glu Ile Ser Gly Lys Ile Ala Thr		
885	890	895	
Glu Ala Ile Glu Asn Phe	Arg Thr Ile Val Ser Leu Thr Arg Glu Gln		
900	905	910	
Lys Phe Glu Thr Met Tyr	Ala Gln Ser Leu Gln Val Pro Tyr Arg Asn		
915	920	925	
Ala Met Lys Lys Ala His	Val Phe Gly Ile Thr Phe Ser Phe Thr Gln		
930	935	940	
Ala Met Met Tyr Phe Ser	Tyr Ala Ala Cys Phe Arg Phe Gly Ala Tyr		
945	950	955	960
Leu Val Ala Gln Gln Leu	Met Thr Phe Glu Asn Val Met Leu Val Phe		
965	970	975	
Ser Ala Val Val Phe Gly	Ala Met Ala Ala Gly Asn Thr Ser Ser Phe		
980	985	990	
Ala Pro Asp Tyr Ala Lys	Ala Lys Val Ser Ala Ser His Ile Ile Arg		
995	1000	1005	

Ile Ile	Glu Lys Thr Pro Glu	Ile Asp Ser Tyr Ser	Thr Glu Gly
1010	1015	1020	
Leu Lys	Pro Thr Leu Leu Glu	Gly Asn Val Lys Phe	Asn Gly Val
1025	1030	1035	
Gln Phe	Asn Tyr Pro Thr Arg	Pro Asn Ile Pro Val	Leu Gln Gly
1040	1045	1050	
Leu Ser	Leu Glu Val Lys Lys	Gly Gln Thr Leu Ala	Leu Val Gly
1055	1060	1065	
Ser Ser	Gly Cys Gly Lys Ser	Thr Val Val Gln Leu	Leu Glu Arg
1070	1075	1080	
Phe Tyr	Asp Pro Met Ala Gly	Ser Val Phe Leu Asp	Gly Lys Glu
1085	1090	1095	
Ile Lys	Gln Leu Asn Val Gln	Trp Leu Arg Ala His	Leu Gly Ile
1100	1105	1110	
Val Ser	Gln Glu Pro Ile Leu	Phe Asp Cys Ser Ile	Ala Glu Asn
1115	1120	1125	
Ile Ala	Tyr Gly Asp Asn Ser	Arg Ala Val Ser His	Glu Glu Ile
1130	1135	1140	
Val Arg	Ala Ala Lys Glu Ala	Asn Ile His Gln Phe	Ile Asp Ser
1145	1150	1155	
Leu Pro	Asp Lys Tyr Asn Thr	Arg Val Gly Asp Lys	Gly Thr Gln
1160	1165	1170	
Leu Ser	Gly Gly Gln Lys Gln	Arg Ile Ala Ile Ala	Arg Ala Leu
1175	1180	1185	
Val Arg	Gln Pro His Ile Leu	Leu Leu Asp Glu Ala	Thr Ser Ala
1190	1195	1200	
Leu Asp	Thr Glu Ser Glu Lys	Val Val Gln Glu Ala	Leu Asp Lys
1205	1210	1215	
Ala Arg	Glu Gly Arg Thr Cys	Ile Val Ile Ala His	Arg Leu Ser
1220	1225	1230	
Thr Ile	Gln Asn Ala Asp Leu	Ile Val Val Ile Glu	Asn Gly Lys

1235 1240 1245

Val Lys Glu His Gly Thr His Gln Gln Leu Leu Ala Gln Lys Gly

1250 1255 1260

Ile Tyr Phe Ser Met Val Gln Ala Gly Ala Lys Arg Ser

1265 1270 1275

<210> 333

<211> 1280

<212> PRT

<213> Pan troglodytes

<400> 333

Met Asp Leu Glu Gly Asp Arg Asn Gly Gly Ala Lys Lys Lys Asn Phe

1 5 10 15

Phe Lys Leu Asn Asn Lys Ser Glu Lys Asp Lys Lys Glu Lys Lys Pro

20 25 30

Thr Val Ser Val Phe Ser Met Phe Arg Tyr Ser Asn Trp Leu Asp Lys

35 40 45

Leu Tyr Met Val Val Gly Thr Leu Ala Ala Ile Ile His Gly Ala Gly

50 55 60

Leu Pro Leu Met Met Leu Val Phe Gly Glu Met Thr Asp Ile Phe Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Ile Asn Asp Thr Gly Phe Phe Met Asn Leu Glu Glu Asp Met Thr

100 105 110

Arg Tyr Ala Tyr Tyr Tyr Ser Gly Ile Gly Ala Gly Val Leu Val Ala

115 120 125

Ala Tyr Ile Gln Val Ser Phe Trp Cys Leu Ala Ala Gly Arg Gln Ile

130 135 140

His Lys Ile Arg Lys Gln Phe Phe His Ala Ile Met Arg Gln Glu Ile

145 150 155 160

Gly Trp Phe Asp Val His Asp Val Gly Glu Leu Asn Thr Arg Leu Thr

165 170 175
 Asp Asp Val Ser Lys Ile Asn Glu Gly Ile Gly Asp Lys Ile Gly Met
 180 185 190
 Phe Phe Gln Ser Met Ala Thr Phe Phe Thr Gly Phe Ile Val Gly Phe
 195 200 205
 Thr Arg Gly Trp Lys Leu Thr Leu Val Ile Leu Ala Ile Ser Pro Val

 210 215 220
 Leu Gly Leu Ser Ala Ala Val Trp Ala Lys Ile Leu Ser Ser Phe Thr
 225 230 235 240
 Asp Lys Glu Leu Leu Ala Tyr Ala Lys Ala Gly Ala Val Ala Glu Glu
 245 250 255
 Val Leu Ala Ala Ile Arg Thr Val Ile Ala Phe Gly Gly Gln Lys Lys
 260 265 270
 Glu Leu Glu Arg Tyr Asn Lys Asn Leu Glu Glu Ala Lys Arg Ile Gly

 275 280 285
 Ile Lys Lys Ala Ile Thr Ala Asn Ile Ser Ile Gly Ala Ala Phe Leu
 290 295 300
 Leu Ile Tyr Ala Ser Tyr Ala Leu Ala Phe Trp Tyr Gly Thr Thr Leu
 305 310 315 320
 Val Leu Ser Gly Glu Tyr Ser Ile Gly Gln Val Leu Thr Val Phe Phe
 325 330 335
 Ser Val Leu Ile Gly Ala Phe Ser Val Gly Gln Ala Ser Pro Ser Ile

 340 345 350
 Glu Ala Phe Ala Asn Ala Arg Gly Ala Ala Tyr Glu Ile Phe Lys Ile
 355 360 365
 Ile Asp Asn Lys Pro Ser Ile Asp Ser Tyr Ser Lys Ser Gly His Lys
 370 375 380
 Pro Asp Asn Ile Lys Gly Asn Leu Glu Phe Arg Asn Val His Phe Ser
 385 390 395 400
 Tyr Pro Ser Arg Lys Gln Val Lys Ile Leu Lys Gly Leu Asn Leu Lys

 405 410 415

Val Gln Ser Gly Gln Thr Val Ala Leu Val Gly Asn Ser Gly Cys Gly
420 425 430

Lys Ser Thr Thr Val Gln Leu Met Gln Arg Leu Tyr Asp Pro Thr Glu
435 440 445

Gly Met Val Ser Val Asp Gly Gln Asp Ile Arg Thr Ile Asn Val Arg
450 455 460

Phe Leu Arg Glu Ile Ile Gly Val Val Ser Gln Glu Pro Val Leu Phe

465 470 475 480

Ala Thr Thr Ile Ala Glu Asn Ile Arg Tyr Gly Arg Glu Asn Val Thr
485 490 495

Met Asp Glu Ile Glu Lys Ala Val Lys Glu Ala Asn Ala Tyr Asp Phe
500 505 510

Ile Met Lys Leu Pro His Lys Phe Asp Thr Leu Val Gly Glu Arg Gly
515 520 525

Ala Gln Leu Ser Gly Gly Gln Lys Gln Arg Ile Ala Ile Ala Arg Ala

530 535 540

Leu Val Arg Asn Pro Lys Ile Leu Leu Leu Asp Glu Ala Thr Ser Ala

545 550 555 560

Leu Asp Thr Glu Ser Glu Ala Val Val Gln Val Ala Leu Asp Lys Ala
565 570 575

Arg Lys Gly Arg Thr Thr Ile Val Ile Ala His Arg Leu Ser Thr Val
580 585 590

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

595 600 605

Lys Gly Asn His Asp Glu Leu Met Lys Glu Lys Gly Ile Tyr Phe Lys
610 615 620

Leu Val Thr Met Gln Thr Ala Gly Asn Glu Val Glu Leu Glu Asn Ala
625 630 635 640

Ala Asp Glu Ser Lys Ser Glu Ile Asp Ala Leu Glu Met Ser Ser Asn
645 650 655

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

660 665 670
 Arg Gly Ser Gln Ala Gln Asp Arg Lys Leu Ser Thr Lys Glu Ala Leu
 675 680 685
 Asp Glu Ser Ile Pro Pro Val Ser Phe Trp Arg Ile Met Lys Leu Asn
 690 695 700
 Leu Thr Glu Trp Pro Tyr Phe Val Val Gly Val Phe Cys Ala Ile Ile
 705 710 715 720
 Asn Gly Gly Leu Gln Pro Ala Phe Ala Ile Ile Phe Ser Lys Ile Ile

 725 730 735
 Gly Val Phe Thr Arg Ile Asp Asp Pro Glu Thr Lys Arg Gln Asn Ser
 740 745 750
 Asn Leu Phe Ser Leu Leu Phe Leu Val Leu Gly Ile Ile Ser Phe Ile
 755 760 765
 Thr Phe Phe Leu Gln Gly Phe Thr Phe Gly Lys Ala Gly Glu Ile Leu
 770 775 780
 Thr Lys Arg Leu Arg Tyr Met Val Phe Arg Ser Met Leu Arg Gln Asp

 785 790 795 800
 Val Ser Trp Phe Asp Asp Pro Lys Asn Thr Thr Gly Ala Leu Thr Thr
 805 810 815
 Arg Leu Ala Asn Asp Ala Ala Gln Val Lys Gly Ala Ile Gly Ser Arg
 820 825 830
 Leu Ala Val Ile Thr Gln Asn Ile Ala Asn Leu Gly Thr Gly Ile Ile
 835 840 845
 Ile Ser Phe Ile Tyr Gly Trp Gln Leu Thr Leu Leu Leu Ala Ile

 850 855 860
 Val Pro Ile Ile Ala Ile Ala Gly Val Val Glu Met Lys Met Leu Ser
 865 870 875 880
 Gly Gln Ala Leu Lys Asp Lys Lys Glu Leu Glu Gly Ala Gly Lys Ile
 885 890 895
 Ala Ser Glu Ala Ile Glu Asn Phe Arg Thr Val Val Ser Leu Thr Gln
 900 905 910

Glu Gln Lys Phe Glu His Met Tyr Ala Gln Ser Leu Gln Val Pro Tyr

915 920 925
Arg Asn Ser Leu Arg Lys Ala His Ile Phe Gly Ile Thr Phe Ser Phe

930 935 940
Thr Gln Ala Met Met Tyr Phe Ser Tyr Ala Gly Cys Phe Arg Phe Gly

945 950 955 960
Ala Tyr Leu Val Ala His Lys Leu Met Ser Phe Glu Asp Val Leu Leu

965 970 975
Val Phe Ser Ala Val Val Phe Gly Ala Met Ala Val Gly Gln Val Ser

980 985 990
Ser Phe Ala Pro Asp Tyr Ala Lys Ala Lys Ile Ser Ala Ala His Ile

995 1000 1005
Ile Met Ile Ile Glu Lys Thr Pro Leu Ile Asp Ser Tyr Ser Thr

1010 1015 1020
Glu Gly Leu Thr Pro Asn Thr Leu Glu Gly Asn Val Thr Phe Gly

1025 1030 1035
Glu Val Val Phe Asn Tyr Pro Thr Arg Pro Asp Ile Pro Val Leu

1040 1045 1050
Gln Gly Leu Ser Leu Glu Val Lys Lys Gly Gln Thr Leu Ala Leu

1055 1060 1065
Val Gly Ser Ser Gly Cys Gly Lys Ser Thr Val Val Gln Leu Leu

1070 1075 1080
Glu Arg Phe Tyr Asp Pro Leu Ala Gly Lys Val Leu Leu Asp Gly

1085 1090 1095
Lys Glu Ile Lys Arg Leu Asn Val Gln Trp Leu Arg Ala His Leu

1100 1105 1110
Gly Ile Val Ser Gln Glu Pro Ile Leu Phe Asp Cys Ser Ile Ala

1115 1120 1125
Glu Asn Ile Ala Tyr Gly Asp Asn Ser Arg Val Val Ser Gln Glu

1130 1135 1140
Glu Ile Val Arg Ala Ala Lys Glu Ala Asn Ile His Ala Phe Ile

1145 1150 1155
 Glu Ser Leu Pro Asn Lys Tyr Ser Thr Arg Val Gly Asp Lys Gly

 1160 1165 1170
 Thr Gln Leu Ser Gly Gly Gln Lys Gln Arg Ile Ala Ile Ala Arg
 1175 1180 1185
 Ala Leu Val Arg Gln Pro His Ile Leu Leu Leu Asp Glu Ala Thr
 1190 1195 1200
 Ser Ala Leu Asp Thr Glu Ser Glu Lys Val Val Gln Glu Ala Leu
 1205 1210 1215
 Asp Lys Ala Arg Glu Gly Arg Thr Cys Ile Val Ile Ala His Arg

 1220 1225 1230
 Leu Ser Thr Ile Gln Asn Ala Asp Leu Ile Val Val Phe Gln Asn
 1235 1240 1245
 Gly Arg Val Lys Glu His Gly Thr His Gln Gln Leu Leu Ala Gln
 1250 1255 1260
 Lys Gly Ile Tyr Phe Ser Met Val Ser Val Gln Ala Gly Thr Lys
 1265 1270 1275
 Arg Gln
 1280
 <210> 334
 <211> 1283
 <212>
 > PRT
 <213> Macaca fascicularis
 <400> 334
 Met Asp Leu Glu Gly Asp Arg Asn Gly Gly Ala Glu Lys Lys Asn Phe
 1 5 10 15
 Phe Lys Leu Asn Asn Lys Ser Lys Lys Asp Lys Lys Glu Arg Lys Pro
 20 25 30
 Thr Val Ser Val Phe Ser Met Phe Arg Tyr Ser Asn Trp Leu Asp Lys
 35 40 45
 Leu Tyr Met Val Val Gly Thr Leu Ala Ala Ile Ile His Gly Ala Gly

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

 115 120 125
 Leu Val Ala Ala Tyr Ile Gln Val Ser Phe Trp Cys Leu Ala Ala Gly
 130 135 140
 Arg Gln Ile His Lys Ile Arg Lys Gln Phe Phe His Ala Ile Met Arg
 145 150 155 160
 Gln Glu Ile Gly Trp Phe Asp Val His Asp Val Gly Glu Leu Asn Thr
 165 170 175
 Arg Leu Thr Asp Asp Val Ser Lys Ile Asn Glu Gly Ile Gly Asp Lys

 180 185 190
 Ile Gly Met Phe Phe Gln Ser Met Ala Thr Phe Phe Thr Gly Phe Ile
 195 200 205
 Val Gly Phe Thr Arg Gly Trp Lys Leu Thr Leu Val Ile Leu Ala Ile
 210 215 220
 Ser Pro Val Leu Gly Leu Ser Ala Ala Val Trp Ala Lys Ile Leu Ser
 225 230 235 240
 Ser Phe Thr Asp Lys Glu Leu Leu Ala Tyr Ala Lys Ala Gly Ala Val

 245 250 255
 Ala Glu Glu Val Leu Ala Ala Ile Arg Thr Val Ile Ala Phe Gly Gly
 260 265 270
 Gln Lys Lys Glu Leu Glu Arg Tyr Asn Lys Asn Leu Glu Glu Ala Lys
 275 280 285
 Arg Ile Gly Ile Lys Lys Ala Ile Thr Ala Asn Ile Ser Ile Gly Ala
 290 295 300

Ala Phe Leu Leu Ile Tyr Ala Ser Tyr Ala Leu Ala Phe Trp Tyr Gly

305 310 315 320

Thr Thr Leu Val Leu Ser Lys Glu Tyr Ser Ile Gly Gln Val Leu Thr

325 330 335

Val Phe Phe Ser Val Leu Ile Gly Ala Phe Ser Val Gly Gln Ala Ser

340 345 350

Pro Ser Ile Glu Ala Phe Ala Asn Ala Arg Gly Ala Ala Phe Glu Ile

355 360 365

Phe Lys Ile Ile Asp Asn Lys Pro Ser Ile Asp Ser Tyr Ser Lys Ser

370 375 380

Gly His Lys Pro Asp Asn Ile Lys Gly Asn Leu Glu Phe Arg Asn Val

385 390 395 400

His Phe Ser Tyr Pro Ser Arg Lys Glu Val Lys Ile Leu Lys Gly Leu

405 410 415

Asn Leu Lys Val Gln Ser Gly Gln Thr Val Ala Leu Val Gly Asn Ser

420 425 430

Gly Cys Gly Lys Ser Thr Thr Val Gln Leu Met Gln Arg Leu Tyr Asp

435 440 445

Pro Thr Glu Gly Met Val Ser Val Asp Gly Gln Asp Ile Arg Thr Ile

450 455 460

Asn Val Arg Phe Leu Arg Glu Ile Ile Gly Val Val Ser Gln Glu Pro

465 470 475 480

Val Leu Phe Ala Thr Thr Ile Ala Glu Asn Ile Arg Tyr Gly Arg Glu

485 490 495

Asp Val Thr Met Asp Glu Ile Glu Lys Ala Val Lys Glu Ala Asn Ala

500 505 510

Tyr Asp Phe Ile Met Lys Leu Pro Gln Lys Phe Asp Thr Leu Val Gly

515 520 525

Glu Arg Gly Ala Gln Leu Ser Gly Gly Gln Lys Gln Arg Ile Ala Ile

530 535 540

Ala Arg Ala Leu Val Arg Asn Pro Lys Ile Leu Leu Leu Asp Glu Ala

545 550 555 560
 Thr Ser Ala Leu Asp Thr Glu Ser Glu Ala Val Val Gln Val Ala Leu

 565 570 575
 Asp Lys Ala Arg Lys Gly Arg Thr Thr Ile Val Ile Ala His Arg Leu
 580 585 590
 Ser Thr Val Arg Asn Ala Asp Val Ile Ala Gly Phe Asp Asp Gly Val
 595 600 605
 Ile Val Glu Lys Gly Asn His Asp Glu Leu Met Lys Glu Lys Gly Ile
 610 615 620
 Tyr Phe Lys Leu Val Thr Met Gln Thr Ala Gly Asn Glu Ile Glu Leu

 625 630 635 640
 Glu Asn Ala Ala Asp Glu Ser Lys Ser Glu Ile Asp Thr Leu Glu Met
 645 650 655
 Ser Ser His Asp Ser Gly Ser Ser Leu Ile Arg Lys Arg Ser Thr Arg
 660 665 670
 Arg Ser Val Arg Gly Ser Gln Gly Gln Asp Arg Lys Leu Ser Thr Lys
 675 680 685
 Glu Ala Leu Asp Glu Ser Ile Pro Pro Val Ser Phe Trp Arg Ile Met

 690 695 700
 Lys Leu Asn Leu Thr Glu Trp Pro Tyr Phe Val Val Gly Val Phe Cys
 705 710 715 720
 Ala Ile Ile Asn Gly Gly Leu Gln Pro Ala Phe Ala Val Ile Phe Ser
 725 730 735
 Lys Ile Ile Gly Ile Phe Thr Arg Asn Asp Asp Ala Glu Thr Lys Arg
 740 745 750
 Gln Asn Ser Asn Leu Phe Ser Leu Leu Phe Leu Val Leu Gly Ile Val

 755 760 765
 Ser Phe Ile Thr Phe Phe Leu Gln Gly Phe Thr Phe Gly Lys Ala Gly
 770 775 780
 Glu Ile Leu Thr Lys Arg Leu Arg Tyr Met Val Phe Arg Ser Met Leu
 785 790 795 800

Arg Gln Asp Val Ser Trp Phe Asp Asp Pro Lys Asn Thr Thr Gly Ala
805 810 815

Leu Thr Thr Arg Leu Ala Asn Asp Ala Ala Gln Val Lys Gly Ala Ile
820 825 830

Gly Ser Arg Leu Ala Ile Ile Thr Gln Asn Ile Ala Asn Leu Gly Thr
835 840 845

Gly Ile Ile Ile Ser Leu Ile Tyr Gly Trp Gln Leu Thr Leu Leu Leu
850 855 860

Leu Ala Ile Val Pro Ile Ile Ala Ile Ala Gly Val Val Glu Met Lys
865 870 875 880

Met Leu Ser Gly Gln Ala Leu Lys Asp Lys Lys Glu Leu Glu Gly Ala
885 890 895

Gly Lys Ile Ala Thr Glu Ala Ile Glu Asn Phe Arg Thr Val Val Ser
900 905 910

Leu Thr Gln Glu Gln Lys Phe Glu His Met Tyr Asp Gln Ser Leu Gln
915 920 925

Val Pro Tyr Arg Asn Ser Leu Arg Lys Ala His Ile Phe Gly Ile Thr
930 935 940

Phe Ser Phe Thr Gln Ala Met Met Tyr Phe Ser Tyr Ala Gly Cys Phe
945 950 955 960

Arg Phe Gly Ala Tyr Leu Val Ala His Ser Leu Met Ser Phe Glu Asp
965 970 975

Val Leu Leu Val Phe Ser Ala Val Val Phe Gly Ala Met Ala Val Gly
980 985 990

Gln Val Ser Ser Phe Ala Pro Asp Tyr Ala Lys Ala Lys Val Ser Ala
995 1000 1005

Ala His Ile Ile Met Ile Ile Glu Lys Thr Pro Leu Ile Asp Ser
1010 1015 1020

Tyr Ser Thr Glu Gly Leu Lys Pro Asn Thr Leu Glu Gly Asn Val
1025 1030 1035

Thr Phe Asn Glu Val Val Phe Asn Tyr Pro Thr Arg Leu Asp Ile

1040 1045 1050
Pro Val Leu Gln Gly Leu Ser Leu Glu Val Lys Lys Gly Gln Thr
1055 1060 1065
Leu Ala Leu Val Gly Ser Ser Gly Cys Gly Lys Ser Thr Val Val

1070 1075 1080
Gln Leu Leu Glu Arg Phe Tyr Asp Pro Leu Ala Gly Lys Val Leu
1085 1090 1095
Leu Asp Gly Lys Glu Ile Lys Gln Leu Asn Val Gln Trp Leu Arg
1100 1105 1110
Ala His Leu Gly Ile Val Ser Gln Glu Pro Ile Leu Phe Asp Cys
1115 1120 1125
Ser Ile Ser Glu Asn Ile Ala Tyr Gly Asp Asn Ser Arg Val Val

1130 1135 1140
Ser Gln Glu Glu Ile Val Arg Ala Ala Lys Glu Ala Asn Ile His
1145 1150 1155
Ala Phe Ile Glu Ser Leu Pro Asn Lys Tyr Ser Thr Arg Val Gly
1160 1165 1170
Asp Lys Gly Thr Gln Leu Ser Gly Gly Gln Lys Gln Arg Ile Ala
1175 1180 1185
Ile Ala Arg Ala Leu Val Arg Gln Pro His Ile Leu Leu Leu Asp

1190 1195 1200
Glu Ala Thr Ser Ala Leu Asp Thr Glu Ser Glu Lys Val Val Gln
1205 1210 1215
Glu Ala Leu Asp Lys Ala Arg Glu Gly Arg Thr Cys Ile Val Ile
1220 1225 1230
Ala His Arg Leu Ser Thr Ile Gln Asn Ala Asp Leu Ile Val Val
1235 1240 1245
Phe Gln Asn Gly Arg Val Lys Glu His Gly Thr His Gln Gln Leu

1250 1255 1260
Leu Ala Gln Lys Gly Ile Tyr Phe Ser Met Val Ser Val Gln Ala
1265 1270 1275

Gly Ala Lys Arg Gln

1280

<210> 335

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> REPEAT

<222> (1)..(5)

<223> The amino acids at positions 1 to 5 repeat n times, where n is an integer of at least one

<400> 335

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 336

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> REPEAT

<222> (1)..(4)

<223> The amino acids at positions 1 to 4 repeat n times, where n is an integer of at least one

<400> 336

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 337

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 337

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 338

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 338

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 339

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 339

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 340

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 340

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 341

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 341

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 342

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 342

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

<210> 343

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 343

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

1 5

<210> 344

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 344

Ser Ser Gly Gly Gly Asn

1 5

<210> 345

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 345

Gly Ala Gly Asp Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 346

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 346

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 347

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 347

Tyr Pro Gly Asn Asp Asp

1 5

<210> 348

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 348

Gln Gly Ser His Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 349

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 349

Ala Arg Tyr Gly Ala Gly Asp Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 350

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 350

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Ala Gly Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 351

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 351

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Tyr Gly Ala Gly Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 352

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 352

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Tyr Gly Ala Gly Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 353

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 353

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

1 5 10 15

Gln Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Arg Leu Glu Ser Arg Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gly Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Ser

85 90 95

Thr His Ala Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

Arg Thr Val

115

<210> 354

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 354

Leu Val Ser Arg Leu Glu Ser

1 5

<210> 355

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 355

Val Gln Ser Thr His Ala Pro Arg Thr

1 5

<210> 356

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 356

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Phe Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Phe 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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala

85 90 95

Ser His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 357

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 357

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe

115 120

<210> 358

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 358

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

1 5

<210> 359

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 359

Trp Ser Asp Gly Ser

1 5

<210> 360

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 360

Asp Ile Val Met 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 Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr 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 Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala

85 90 95

Ser His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 361

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 361

Asp Val Leu Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser

20 25

<210> 362

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 362

Gln Asn Ile Val His Ser Thr Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 363

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 363

Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

1 5 10 15

Tyr

<210> 364

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 364

Gln Ala Ser His Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 365

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 365

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 366

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 366

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 367

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 367

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

1 5 10 15

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 368

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 368

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

1 5 10 15

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

<210> 369

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 369

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

<210> 370

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 370

Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 371

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 371

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Val Tyr Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys

				165				170				175			
Pro	Gly	Lys	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe
				180				185				190			
Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe
				195				200				205			
Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr
				210				215				220			
Cys	Phe	Gln	Gly	Ser	His	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys
225				230				235				240			
Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Thr	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro
				245				250				255			
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
				260				265				270			
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
				275				280				285			
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe
290				295				300							
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
305				310				315				320			
Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
				325				330				335			
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
				340				345				350			
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
355				360				365							
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg
370				375				380							
Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
385				390				395				400			
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
				405				410				415			

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
420 425 430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
435 440 445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
450 455 460

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 372

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 372

Glu 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 Ser Gly Tyr
20 25 30

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

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

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

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

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

 195 200 205
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly
 210 215 220
 His Gly Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Gly Thr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 245 250 255
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

 260 265 270
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 275 280 285
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 290 295 300
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 305 310 315 320
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

 325 330 335
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 340 345 350
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr
 370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

405 410 415

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

420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 373

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 373

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Arg Tyr Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

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

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

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

 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

 <210> 374
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> synthetic sequence
 <400> 374
 Glu Val 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 Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
 20 25 30
 Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75 80

 Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

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

<210> 375

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 375

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Val Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg His Gly Arg Trp Leu Leu Gln Arg Gly Gly Ala Met Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 195 200 205
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
 210 215 220
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 225 230 235 240
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

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

420 425 430
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 376

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 376

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 Val Asn Thr Ala

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

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

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

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 377

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 377

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

<210> 378

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 378

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 Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 379

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 379

Gly Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 380

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 380

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

1

5

10

15