



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0006115
(43) 공개일자 2020년01월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2019-7036659
(22) 출원일자(국제) 2018년05월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년12월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/032750
(87) 국제공개번호 WO 2018/213297
국제공개일자 2018년11월22일
(30) 우선권주장
62/507,071 2017년05월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미국 뉴저지 (우편번호 08540-4000) 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 피.오. 박스 4000
(72) 발명자
크리쉬난, 수바
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 필립스, 페니, 이.
미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 (뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 98 항

(54) 발명의 명칭 항-GITR 효능제 항체에 의한 암의 치료

(57) 요약

암을 갖는 대상체에게 치료 유효량의 항-GITR 항체를 단독으로 또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체와 함께 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/2878 (2013.01)
C07K 16/2896 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)

(72) 발명자

양, 쟈

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
 빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니

왕, 하이칭

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
 빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니

(30) 우선권주장

62/514,245	2017년06월02일	미국(US)
62/514,312	2017년06월02일	미국(US)
62/573,494	2017년10월17일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

진행성 고형 암을 갖는 대상체에게 (1) G1TR 효능제 작용제, 및 (2) PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제를 포함하는 조합 요법을 투여하는 것을 포함하는 진행성 고형 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이며, 여기서 G1TR 효능제 작용제 및 PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제는 동일한 날에 적어도 1개의 사이클 동안 투여되고, 여기서 각각의 사이클은 조합 요법의 4회의 투여를 포함하고, 여기서 조합 요법은 대상체의 말초 혈액에서 하기 세포 집단: (a) 증식성 (Ki67+) CD8 세포; (b) 증식성 (Ki67+) 및/또는 활성화된 (HLA-DR+) 기억 CD4+ 세포; (c) 증식성 (Ki67+) 및/또는 활성화된 (HLA-DR+) 기억 CD8 세포 및/또는 (d) 증식성 (Ki67+) NK 세포 중 1종 이상의 수준을 증가시키는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 증식성 CD8 세포가 CD45+CD3+CD4-CD8+Ki67+이고; 증식성 CD4 기억 세포가 CD45+CD3+CD4+CD8-CD45RA-Ki67+ 세포이고 (CD197은 CCR7임); 활성화된 CD4 기억 세포가 CD45+CD3+CD4+CD8-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 기억 세포가 CD45+CD3+CD4-CD8+CD45RA-Ki67+ 세포이고; 활성화된 CD8 기억 세포가 CD45+CD3+CD4-CD8+CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 NK 세포가 CD45+CD3-CD56+Ki67+인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 조합 요법이 대상체의 말초 혈액에서 하기 세포 집단: 증식성 (Ki67+) CD8 세포; 증식성 CD4 이펙터 기억 T 세포; 활성화된 CD4 이펙터 기억 T 세포; 증식성 CD4 중심 기억 T 세포; 활성화된 CD4 중심 기억 T 세포; 증식성 CD8 이펙터 기억 T 세포; 활성화된 CD8 이펙터 기억 T 세포; 증식성 CD8 중심 기억 T 세포; 및/또는 활성화된 CD8 중심 기억 T 세포 중 1종 이상의 수준을 증가시키고, 여기서 증식성 (Ki67+) CD8 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+Ki67+이고; 증식성 CD4 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-Ki67+ 세포이고 (CD197은 CCR7임); 활성화된 CD4 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD4 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD4 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-Ki67+ 세포이고; 활성화된 CD8 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD8 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-HLA-DR+인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 조합 요법이 대상체의 말초 혈액에서 하기 세포 집단: 증식성 CD8 이펙터 기억 T 세포; 활성화된 CD8 이펙터 기억 T 세포; 증식성 CD8 중심 기억 T 세포; 및 활성화된 CD8 중심 기억 T 세포의 수준을 증가시키는 것인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 조합 요법이 대상체의 말초 혈액에서 하기 세포 집단: 증식성 CD4 이펙터 기억 T 세포; 활성화된 CD4 이펙터 기억 T 세포; 증식성 CD4 중심 기억 T 세포; 및 활성화된 CD4 중심 기억 T 세포의 수준을 증가시키는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 조합 요법이 대상체의 말초 혈액에서 하기 세포 집단: 증식성 CD8 이펙터 기억 T 세포; 활성화된 CD8 이펙터 기억 T 세포; 증식성 CD8 중심 기억 T 세포; 및 활성화된 CD8 중심 기억 T 세포의 수준을 증가시키는 것인 방법.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 조합 요법이 대상체의 말초 혈액에서 하기 세포 집단: 증식성 CD8

세포의 수준을 증가시키는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 증가된 세포 집단의 수준이 그의 기준 수준 (즉, 조합 요법의 투여 직전 (예를 들어, 투여 전 1, 2, 3, 4 또는 5시간 내)의 수준)에 비해 적어도 2 또는 3배 증가된 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 집단의 증가가 조합 요법의 제1 용량의 투여 3-10일 후에 일어나는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 세포 집단의 증가가 조합 요법의 용량, 예를 들어, 제1 용량의 투여 7-9일 후에 일어나는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 세포 집단의 증가가 조합 요법의 용량, 예를 들어, 제1 용량의 투여 8일 후에 일어나는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 조합 요법의 제2 용량의 투여가 대상체의 말초 혈액에서 하기 세포 집단: (a) 증식성 (Ki67+) CD8 세포; (b) 증식성 (Ki67+) 및/또는 활성화된 (HLA-DR+) 기억 CD4 및/또는 CD8 세포; 및 (c) 증식성 (Ki67+) NK 세포 중 1종 이상이 조합 요법의 제1 용량의 투여 직전의 그의 수준이거나 그에 근접한 수준인 날에 이루어지는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 조합 요법의 제2 (또는 후속) 용량의 투여가 대상체의 말초 혈액에서 하기 세포 집단: 증식성 CD8 이펙터 기억 T 세포; 활성화된 CD8 이펙터 기억 T 세포; 증식성 CD8 중심 기억 T 세포; 및 활성화된 CD8 중심 기억 T 세포 중 1종 이상이 조합 요법의 제1 (또는 이전) 용량의 투여 직전의 그의 수준이거나 그에 근접한 수준인 날에 이루어지는 것인 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 조합 요법의 제2 (또는 후속) 용량의 투여가 대상체의 말초 혈액에서 하기 세포 집단: 증식성 CD4 이펙터 기억 T 세포; 활성화된 CD4 이펙터 기억 T 세포; 증식성 CD4 중심 기억 T 세포; 및 활성화된 CD4 중심 기억 T 세포 중 1종 이상이 조합 요법의 제1 (또는 이전) 용량의 투여 직전의 그의 수준이거나 그에 근접한 수준인 날에 이루어지는 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 조합 요법의 제2 (또는 후속) 용량의 투여가 대상체의 말초 혈액에서 하기 세포 집단: 증식성 CD8 이펙터 기억 T 세포; 활성화된 CD8 이펙터 기억 T 세포; 증식성 CD8 중심 기억 T 세포; 및 활성화된 CD8 중심 기억 T 세포 중 1종 이상이 조합 요법의 제1 (또는 이전) 용량의 투여 직전의 그의 수준이거나 그에 근접한 수준인 날에 이루어지는 것인 방법.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 조합 요법의 제2 (또는 후속) 용량의 투여가 대상체의 말초 혈액에서 하기 세포 집단: 증식성 CD8 세포가 조합 요법의 제1 (또는 이전) 용량의 투여 직전의 그의 수준이거나 그에 근접한 수준인 날에 이루어지는 것인 방법.

청구항 17

제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 조합 요법의 제2 (또는 후속) 용량의 투여가 증가된 1종 이상의 세포 집단이 조합 요법의 투여 전의 그의 기준 수준 (즉, 투여 직전 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5시간 내)의

수준)의 2배 이내인 날에 이루어지는 것인 방법.

청구항 18

제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 조합 요법의 후속 용량이 제1 및 제2 용량 사이 (또는 제12항 내지 제17항 중 어느 한 항의 2회의 연속 용량 사이)와 동일한 시간 간격으로 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가

a. 조합 요법의 용량, 예를 들어, 제1 용량의 투여 전, 및 투여 후 3-10일 이내에 대상체의 순환 혈액에서 (a) 증식성 CD8 세포; (b) 증식성 (Ki67+) 및/또는 활성화된 (HLA-DR+) 기억 T 세포 및/또는 (c) 증식성 (Ki67+) NK 세포의 수준을 측정하는 단계; 및

b. (a) 증식성 CD8 세포; (b) 증식성 (Ki67+) 및/또는 활성화된 (HLA-DR+) 기억 T 세포 및/또는 (c) 증식성 (Ki67+) NK 세포의 수준이 각각 그의 기준선 수준에 근접한, 예를 들어 2배 이내의 수준일 때 조합 요법의 제2 (또는 후속) 용량을 투여하는 단계

를 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 치료가

a. 조합 요법의 용량, 예를 들어, 제1 용량의 투여 전, 및 투여 후 3-10일 이내에 대상체의 순환 혈액에서 증식성 CD8 세포; 증식성 CD4 이펙터 기억 T 세포; 활성화된 CD4 이펙터 기억 T 세포; 증식성 CD4 중심 기억 T 세포; 활성화된 CD4 중심 기억 T 세포; 증식성 CD8 이펙터 기억 T 세포; 활성화된 CD8 이펙터 기억 T 세포; 증식성 CD8 중심 기억 T 세포; 및/또는 활성화된 CD8 중심 기억 T 세포의 수준을 측정하는 단계; 및

b. 증식성 CD8 세포; 증식성 CD4 이펙터 기억 T 세포; 활성화된 CD4 이펙터 기억 T 세포; 증식성 CD4 중심 기억 T 세포; 활성화된 CD4 중심 기억 T 세포; 증식성 CD8 이펙터 기억 T 세포; 활성화된 CD8 이펙터 기억 T 세포; 증식성 CD8 중심 기억 T 세포; 및/또는 활성화된 CD8 중심 기억 T 세포의 수준이 각각 그의 기준선 수준에 근접한, 예를 들어 2배 이내의 수준일 때 조합 요법의 제2 (또는 후속) 용량을 투여하는 단계

를 포함하며;

여기서 증식성 (Ki67+) CD8 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+Ki67+이고; 증식성 CD4 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-Ki67+ 세포이고 (CD197은 CCR7임); 활성화된 CD4 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD4 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD4 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-Ki67+ 세포이고; 활성화된 CD8 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD8 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-HLA-DR+인 것인 방법.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 조합 요법의 후속 용량 (제3, 제4...)이 제19항 또는 제20항의 반복 단계 (a) 및 (b) 후에 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 조합 요법이 대상체에게 2, 3 또는 4주마다, 적어도 1개의 사이클 동안 투여되며, 여기서 각각의 사이클은 조합 요법의 4회의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 23

진행성 고형 암을 갖는 대상체에게 (1) GITR 효능제 작용제, 및 (2) PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제를 포함하는 조합 요법을 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 진행성 고형 암을 치료하는 방법이며, 여기서 조합 요법은 대상체에게 2, 3 또는 4주마다, 적어도 1개의 사이클 동안 투여되며, 여기서 각각의 사이클은 조합 요법의 4회의

투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 조합 요법이 GITR 효능제 작용제의 균일 용량을 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 조합 치료가 PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제의 균일 용량을 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, GITR 효능제 작용제의 균일 용량이 GITR 효능제 작용제의 30-800 mg을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 조합 요법이 2 또는 3주마다 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조합 요법이 30-800 mg 범위의 균일 용량의 GITR 효능제 작용제 및 30-800 mg의 균일 용량의 PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제를 포함하고, 조합 요법이 2, 3 또는 4주마다, 적어도 1개의 사이클 동안 투여되며, 여기서 각각의 사이클은 GITR 효능제 작용제의 4회의 투여 및 PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제의 4회의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, GITR 효능제 작용제 및 PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제가 고정 용량 조합물로서 제제화된 것인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, GITR 효능제 작용제 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제가 주입에 의해 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, GITR 효능제 작용제 및 PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제가 주입에 의해 정맥내로 투여되고, 항-GITR 효능제 작용제의 주입이 PD1 또는 PD-L1 길항제 작용제의 주입 종료 10-120분 후에 개시되는 것인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, GITR 효능제 작용제의 주입이 PD1 또는 PD-L1 길항제 작용제의 주입 종료 30-60분 후에 개시되는 것인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 높은 수준의 GITR, 예를 들어 대부분의 종양 유형보다 더 높은 수준의 GITR을 발현하는 종양을 포함한 종양 유형인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 암이 높은 수준의 GITR 양성 Treg 및/또는 T_H17 세포를 갖는 종양을 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 암이 높은 수준의 GITR 양성 Treg 세포를 갖는 종양을 포함하는 것인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 암 (또는 종양)이 PD-L1 양성인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 종양 세포의 적어도 5%가 (예를 들어 옴디보 또는 키트루다에 대해, 예를 들어 FDA 승인된 시험에 의해 결정된 바와 같이) PD-L1 양성인 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 종양 세포의 적어도 50%가 PD-L1 양성인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 면역요법에 대해 전형적으로 반응성이지 않은 암, 예를 들어, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제에 대해 반응성이지 않은 암인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 면역-종양학 작용제로 치료받지 않은 것인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 대상체가 이전에 1년 내에 면역-종양학 작용제로 치료받지 않은 것인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 선행 암 요법 중 또는 그 후에 진행된 것인 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 대상체가 하기: 화학요법, BRAF 억제제, MEK 억제제, PI3K 억제제, FGFR 억제제, 또는 VEGF 억제제 중 1종 이상을 포함하는 이전 암 요법 중 또는 그 후에 진행된 것인 방법.

청구항 44

제42항에 있어서, 대상체가 이전 면역요법 중 또는 그 후에 진행된 것인 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 이전 면역요법이 PD-1 또는 PD-L1 길항제 요법인 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 폐암 (예를 들어, NSCLC), SCCHN, 자궁경부암 (예를 들어, 전이성 자궁경부암), 흑색종, 결장암, 유방암, 방광암, 난소암, HCC, 비인두암 또는 바터 췌장부의 선암종인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 예를 들어 임상 시험에서 결정된 바와 같이, 유의한 치료 관련 유해 사건 (TRAE)을 유발하지 않는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 니볼루맵 단독이 유발하는 것보다 더 많은 TRAE를 유발하지 않는 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 적어도 부분 반응을 발생시키는 것인 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 적어도 1개의 종양이 치료의 1개 이상의 사이클 후에 적어도 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% (100%는 종양(들)의 제거에 상응함)만큼 축소되는 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, G1TTR 효능제 작용제 및 PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제가, 대상체에게 조합 요법의 제1 용량을 투여한 후, 예를 들어 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 및/또는 14일째에 선형 PK를 입증하는 것인 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, G1TTR 효능제 작용제 및 PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제가, 대상체에게 조합 요법의 제1 용량을 투여한 후, 예를 들어 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 및/또는 14일째에 낮은 면역원성을 입증하는 것인 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제가 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 항체인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 길항제 항체가 니볼루맙, 펄브롤리주맙, 아텔로질루맙, 두르발루맙, 아벨루맙, REGN2810, PDR001, AMP-514 (MEDI0608), AMP-224, BGB-A317, 또는 하기 공보: WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335 및 WO 2011/161699 중 어느 하나에 기재된 PD-1 또는 PD-L1 길항제인 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 길항제 항체가 니볼루맙인 방법.

청구항 56

제53항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 길항제 항체가 니볼루맙의 VH CDR1, CDR2, CDR3 및 VL CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하거나 또는 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맙과 경쟁하는 항체인 방법.

청구항 57

제53항 또는 제56항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 길항제 항체가 니볼루맙의 각각의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 VH 및 VL 영역을 포함하는 항체인 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 길항제 항체가 니볼루맙의 VH 및 VL 영역을 포함하는 항체인 방법.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 길항제 항체가 IgG 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, IgG 중쇄 불변 영역이 IgG1 중쇄 불변 영역인 방법.

청구항 61

제59항에 있어서, IgG 중쇄 불변 영역이 IgG2 또는 IgG4 중쇄 불변 영역인 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, IgG 중쇄 불변 영역이 S228P 돌연변이를 포함하는 IgG4 불변 영역인 방법.

청구항 63

제56항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄가 전장 중쇄이고, 경쇄가 전장 경쇄인 방법.

청구항 64

제56항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 길항제 항체가 니볼루맙의 중쇄의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 니볼루맙의 경쇄의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체인 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, PD-1 또는 PD-L1 길항제 항체가 니볼루맙의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, GITR 효능제 작용제가 항-GITR 효능제 항체 (다가 항체 포함)인 방법.

청구항 67

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, GITR 효능제 작용제가 GITRL 또는 그의 융합 단백질 또는 다가 형태인 방법.

청구항 68

제66항 또는 제67항에 있어서, GITR 효능제 작용제가 TRX518; MK-4166; MK-1248; Medi 1873; AMG 228; LKZ-145; GWN-323; INCAGN01876; iNBRX-110 (FPA-154); CK-302; OMP-336B11; 레게네론/사노피 항-GITR 항체; HERA-GITR-리간드; 또는 하기 공보: WO06/105021; WO2011/028683; JP2008278814; US20140072566; US20140072565; US20140065152; WO2015/031667; WO/2015/116178; WO2015/184099; WO/2016/054638; WO2016/057841; WO2016/057846; CN 105669867; WO/2016/126781; WO/2017/015623; WO/2017/025610; WO/2017/068185; 및 WO/2017/068186 중 어느 하나에 기재된 GITR 효능제 작용제인 방법.

청구항 69

제66항에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 각각 서열식별번호: 20, 21 및 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1, CDR2, CDR3, 및 서열식별번호: 23, 24 및 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1, CDR2, CDR3을 포함하고, 인간 GITR, 예를 들어, 세포 상의 인간 GITR에 결합하거나, 또는 인간 GITR에의 결합에 대해 28F3.IgG1과 경쟁하는 것인 방법.

청구항 70

제66항 또는 제69항에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 서열식별번호: 13에 제시된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인, 및 서열식별번호: 14에 제시된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함하는 것인 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 서열식별번호: 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 도메인 및 서열식별번호: 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 도메인을 포함하는 것인 방법.

청구항 72

제66항 및 제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 IgG 중쇄 불변 영역을 포함하는

것인 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, IgG 중쇄 불변 영역이 IgG1 중쇄 불변 영역인 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, IgG1 중쇄 불변 영역이 야생형 IgG1 중쇄 불변 영역인 방법.

청구항 75

제72항에 있어서, IgG 중쇄 불변 영역이 IgG2 또는 IgG4 중쇄 불변 영역인 방법.

청구항 76

제66항 및 제69항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄가 전장 중쇄이고 경쇄가 전장 경쇄인 방법.

청구항 77

제66항 또는 제69항에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 19에 제시된 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 진행성 고형 암을 갖는 대상체에게 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-GITR 효능제 항체를 2주마다 30-800 mg 범위의 균일 용량으로, 및 니볼루맙 240 mg을 2주마다 항-GITR 효능제 항체와 동일한 날에, 적어도 3 또는 4개의 사이클 동안 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 사이클은 항-GITR 효능제 항체의 4회 투여 및 니볼루맙의 4회 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 (예를 들어, 30-240 mg의 항-GITR 효능제 작용제 및 240 mg의 니볼루맙에 의함)의 8일 후, 말초 혈액에서의 증식성 (Ki67+) NK 세포의 수가 기준선 수준 (제1 용량 전의 수준)에 비해 (예를 들어, 치료 중인 대상체의 집단에서 평균적으로) 적어도 2배 더 많은 것인 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 치료 (예를 들어, 30-240 mg의 항-GITR 효능제 항체 및 240 mg의 니볼루맙에 의함)의 8일 후, 말초 혈액에서의 증식성 (Ki67+) CD8+ T 세포 또는 그의 하위세트, 예컨대 기억 CD8+ T 세포 (예를 들어, Tefl 기억 세포 및 중심 기억 T 세포)의 수가 기준선 수준 (제1 용량 전의 수준)에 비해 (예를 들어, 치료 중인 대상체의 집단에서 평균적으로) 적어도 1.5배 더 많은 것인 방법.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 (예를 들어, 30-240 mg의 항-GITR 효능제 항체 및 240 mg의 니볼루맙에 의함)의 8일 후, 말초 혈액에서의 활성화된 (HLA-DR +) CD8+ T 세포 또는 그의 하위세트, 예컨대 기억 CD8+ T 세포 (예를 들어, Tefl 기억 세포 및 중심 기억 T 세포)의 수가 기준선 수준 (제1 용량 전의 수준)에 비해 (예를 들어, 치료 중인 대상체의 집단에서 평균적으로) 적어도 1.5배 더 많은 것인 방법.

청구항 83

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, CD8 이펙터 기억 증식성 T 세포가 하기 마커: CD45+ CD3+ CD4- CD8+ CD197- CD45RA- Ki67+에 의해 확인되고; CD8 이펙터 기억 활성화된 T 세포가 하기 마커: CD45+ CD3+ CD4- CD8+ CD197- CD45RA- HLA-DR+에 의해 확인되고; CD8 중심 기억 증식성 T 세포가 하기 마커: CD45+ CD3+ CD4- CD8+ CD197+ CD45RA- Ki67+에 의해 확인되고, CD8 중심 기억 활성화된 T 세포가 하기 마커: CD45+ CD3+ CD4- CD8+ CD197+ CD45RA- HLA-DR+에 의해 확인되는 것인 방법.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 (예를 들어, 30-240 mg의 항-GITR 효능제 항체 및 240 mg의 니볼루맙에 의함)의 8일 후, 말초 혈액에서의 활성화된 (HLA-DR +) CD4+ T 세포 또는 그의 하위세트, 예컨대 기억 CD4+ T 세포 (예를 들어, Teff 기억 세포 및 중심 기억 T 세포)의 수가 기준선 수준 (제1 용량 전의 수준)에 비해 (예를 들어, 치료 중인 대상체의 집단에서 평균적으로) 적어도 1.5배 더 많은 것인 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, CD4 이펙터 기억 증식성 T 세포가 하기 마커: CD45+ CD3+ CD4+ CD8- CD197- CD45RA- Ki67+에 의해 확인되고; CD8 이펙터 기억 활성화된 T 세포가 하기 마커: CD45+ CD3+ CD4+ CD8- CD197- CD45RA- HLA-DR+에 의해 확인되고; CD8 중심 기억 증식성 T 세포가 하기 마커: CD45+ CD3+ CD4+ CD8- CD197+ CD45RA- Ki67+에 의해 확인되고, CD8 중심 기억 활성화된 T 세포가 하기 마커: CD45+ CD3+ CD4+ CD8- CD197+ CD45RA- HLA-DR+에 의해 확인되는 것인 방법.

청구항 86

암을 갖는 대상체에게 제1 용량 및 적어도 제2 용량을 투여하는 것을 포함하는, 면역요법에 의해 상기 대상체를 치료하는 방법이며, 여기서 면역요법의 제1 용량이 투여되고, 면역요법의 제2 용량은 말초 이펙터 기억 T 세포 및/또는 중심 기억 T 세포의 증식 또는 활성화가 면역요법의 제1 용량의 투여 직전에 대상체에 존재하는 그의 각각의 기준선 수준이거나 그에 근접한 수준인 때에 투여되는 것인 방법.

청구항 87

면역요법의 시작 전 (기준 수준) 및 면역요법의 제1 용량의 투여 후에 말초 이펙터 기억 T 세포 및/또는 중심 기억 T 세포 (예를 들어, CD8+ 또는 CD4+ 이펙터 기억 또는 중심 기억 T 세포)의 증식 및/또는 활성화의 수준을 결정하는 것을 포함하는, 면역요법에 의해 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이며, 여기서 면역요법의 제2 및 임의로 후속 용량은 말초 이펙터 기억 T 세포 및/또는 중심 기억 T 세포의 증식 및/또는 활성화가 그의 각각의 기준 수준에 근접한 수준인 때에 투여되는 것인 방법.

청구항 88

제86항 또는 제87항에 있어서, 이펙터 기억 T 세포가 CD8+ 이펙터 기억 T 세포이고/거나 중심 기억 T 세포가 CD8+ 중심 기억 T 세포인 방법.

청구항 89

제86항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 증식성 CD8 이펙터 기억 T 세포가 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-Ki67+ T 세포이고 (CD197은 CCR7임); 활성화된 CD8 이펙터 기억 T 세포가 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 중심 기억 T 세포가 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD8 중심 기억 T 세포가 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-HLA-DR+인 방법.

청구항 90

면역요법의 시작 전 (기준 수준) 및 면역요법의 제1 및/또는 후속 용량의 투여 후에 말초 이펙터 기억 T 세포 및/또는 중심 기억 T 세포 (예를 들어, CD8+ 이펙터 기억 또는 중심 기억 T 세포)의 증식 또는 활성화의 수준을 결정하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체가 면역요법 치료에 반응할 것인지 예측하는 방법이며, 여기서 면역요법의 제1 또는 후속 용량의 투여 후 그의 각각의 기준 수준에 비해 말초 이펙터 기억 T 세포 및/또는 중심 기억 T 세포의 증진된 증식 또는 활성화의 존재는 대상체가 면역요법에 반응한다는 것을 나타내는 것인 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 면역요법의 제1 및/또는 후속 용량의 투여 후에 말초 이펙터 기억 T 세포 및/또는 중심 기억 T 세포 (예를 들어, CD8+ 이펙터 기억 또는 중심 기억 T 세포)의 증식 또는 활성화의 수준을 결정하는 것이 반응성 대상체에서 세포의 증식 또는 활성화가 제시될 시간 프레임 내에서, 예를 들어 투여 후 1-3일 사이에서 세포의 증식 또는 활성화의 수준을 결정하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 92

제90항 또는 제91항에 있어서, 면역요법이 PD-1 또는 PD-L1 길항제를 포함하는 것인 방법.

청구항 93

제90항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 면역요법이 GITR 효능제를 포함하는 것인 방법.

청구항 94

제90항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 면역요법이 GITR 효능제 및 PD-L1 길항제를 포함하는 것인 방법.

청구항 95

제90항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 이펙터 기억 T 세포가 CD8+ 이펙터 기억 T 세포이고/거나 중심 기억 T 세포가 CD8+ 중심 기억 T 세포인 방법.

청구항 96

제90항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 증식성 CD8 이펙터 기억 T 세포가 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-Ki67+ T 세포이고; 활성화된 CD8 이펙터 기억 T 세포가 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 중심 기억 T 세포가 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD8 중심 기억 T 세포가 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-HLA-DR+인 방법.

청구항 97

제90항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 이펙터 기억 T 세포가 CD4+ 이펙터 기억 T 세포이고/거나 중심 기억 T 세포가 CD4+ 중심 기억 T 세포인 방법.

청구항 98

제90항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 증식성 CD8 이펙터 기억 T 세포가 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-Ki67+ T 세포이고; 활성화된 CD8 이펙터 기억 T 세포가 CD45+CD3+ CD4+CD8-CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 중심 기억 T 세포가 CD45+CD3+ CD4+CD8-CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD8 중심 기억 T 세포가 CD45+CD3+ CD4+CD8-CD197+CD45RA-HLA-DR+인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 5월 16일에 출원된 미국 가출원 번호 62/507,071; 2017년 6월 2일에 출원된 62/514,245; 2017년 6월 2일에 출원된 62/514,312; 및 2017년 10월 17일에 출원된 62/573,494에 대해 각각 우선권을 주장한다. 상기 언급된 출원의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 미국 국립 암 연구소는 미국에서만 3명 중 1명에서 그의 일생 동안 암이 발생할 것으로 추정하고 있다. 또한, 암에 걸린 사람의 대략 50% 내지 60%는 결국 질환으로 사망할 것이다. 이러한 질환의 광범위한 발생은 악성종양의 치료를 위한 개선된 항암 요법에 대한 필요를 강조한다.

[0004] 최근에, 여러 면역 체크포인트 경로 억제제가 암을 치료하기 위한 새로운 면역요법적 접근법을 제공하기 시작하였고, 이는 진행성 흑색종을 갖는 환자의 치료를 위해 세포독성 T-림프구 항원-4 (CTLA-4)에 결합하여 이를 억제하는 항체 (Ab)인 이필리무맙 (예르보이(YERVOY)®)의 개발, 및 프로그램화된 사멸-1 (PD-1) 수용체에 특이적

으로 결합하여 억제 PD-1/PD-1 리간드 경로를 차단하는 Ab, 예컨대 니볼루맵 및 펌브롤리주맵 (이전에 램브롤리주맵; USAN Council Statement, 2013)의 개발을 포함한다.

발명의 내용

[0005]

항-GITR 효능제 Ab를 항-PD-1 또는 항-PD-L1 Ab와 조합하여 투여함으로써, 암, 예를 들어, 진행성 고형 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0006]

도 1은 진행성 고형 종양을 갖는 환자에서의 28F3.IgG1 ± 니볼루맵의 1/2a상 연구를 보여준다. DLT, 용량-제한 독성; HCC, 간세포성 암종; MAD, 최대 투여 용량; MTD, 최대 허용 용량; NSCLC, 비소세포 폐암; PD, 약역학; PK, 약동학; SCCHN, 두경부의 편평 세포 암종; 및 Q2W, 2주마다.

도 2는 GITR Ab 및 니볼루맵이 선형 PK 및 낮은 면역원성을 입증한다는 것을 보여준다. GITR Ab의 농도는 제1 용량의 투여 후 시간 및 니볼루맵의 존재 또는 부재 하의 GITR Ab의 농도의 함수로서 제시된다. 단독요법의 경우 하부에서 상부 선까지의 농도는 10 mg, 30 mg, 100 mg, 240 mg 및 800 mg이다. GITR Ab 및 니볼루맵의 경우 하부에서 상부 선까지의 농도는 30 mg, 100 mg, 240 mg 및 800 mg이다 (니볼루맵 240 mg과 함께 투여됨).

도 3은 28F3.IgG1 + 니볼루맵이 말초 혈액에서 증식성 (Ki67+) NK 및 CD8 세포를 증가시킨다는 것을 보여준다. ^a별표는 10.9의 이상치를 나타낸다. ^b별표는 7.8의 이상치를 나타낸다.

도 4는 GITR Ab + 니볼루맵이 CD8 기억 세포의 증식 및 활성화를 증가시킨다는 것을 보여준다. 이펙터 기억 CD8 세포의 증식 (Ki67 마커에 의해 측정됨) 또는 활성화 (HLA-DR 마커에 의해 측정됨)의 기준선 대비 배수 변화가 제시된다. GITR Ab 및 니볼루맵의 투여 시간은 화살표로 제시된다.

도 5는 자궁경부암을 갖는 환자에서의 기준선 (치료 전) 및 240 mg의 28F3.IgG1 및 240 mg의 니볼루맵의 조합물에 의한 치료 동안 ("Apr 2017" 및 "May 2017")의 종양의 단면을 보여준다. 종양 크기의 변화는 원으로 제시된다.

도 6은 바터 췌장부의 선암종을 갖는 환자에서의 기준선 (치료 전) 및 240 mg의 28F3.IgG1 및 240 mg의 니볼루맵의 조합물에 의한 치료 동안 ("Dec 2017")의 종양의 단면을 보여준다. 종양 크기의 변화는 원으로 제시된다.

도 7은 항-PD-1 요법 중 진행 후 흑색종을 갖는 환자에서의 기준선 (치료 전) 및 100 mg의 28F3.IgG1 및 240 mg의 니볼루맵의 조합물에 의한 치료 동안 ("Dec 2017")의 종양의 단면을 보여준다. 종양 크기의 변화는 원으로 제시된다.

도 8은 항-PD-1 요법 중 진행 후 비인두암을 갖는 환자에서의 기준선 (치료 전) 및 240 mg의 28F3.IgG1 및 240 mg의 니볼루맵의 조합물에 의한 치료 동안 ("Feb 2017")의 종양의 단면을 보여준다. 종양 크기의 변화는 원으로 제시된다.

도 9는 신규 면역조정 단백질 치료제에 대한 FIH 안전한 출발 용량 선택을 위한 접근법의 개략도이다.

도 10은 28F3.IgG1에 대한 최초 인간 용량 선택 전략의 개략도이다.

도 11은 최초 인간 용량 선택을 위한 데이터 분석 방법의 개략도이다.

도 12는 28F3.IgG1의 표시된 농도에서 NK 세포 활성화를 보여주는 그래프이다.

도 13은 CT26 마우스 종양 모델에서 DTA1-mIgG2a의 투여 스케줄의 개략도이다.

도 14는 DTA1-mIgG2a의 표시된 용량에서 세포 이식 후 제12일의 CD8+ T 세포 중 Ki67-양성 세포의 백분율을 보여주는 그래프이다.

도 15는 DTA1-mIgG2a의 표시된 용량으로 처리된 CT26 마우스 종양 모델의 종양에서의 CD8+T 세포/Treg 세포 비율을 보여주는 그래프이다.

도 16은 DTA1-mIgG2a의 표시된 용량에서의 무종양 마우스의 시간 경과를 보여주는 그래프이다.

도 17은 마우스 효능 데이터 (무종양 마우스)에 기초한 인간 유효 용량의 산출을 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0007] 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 항체, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 ("PD-1/PD-L1 축") 길항제 작용제, 예를 들어 항체를 사용하여 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0008] 정의
- [0009] 본 기재내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 특정 용어를 먼저 정의한다. 추가의 정의는 상세한 설명 전반에 걸쳐 제시된다.
- [0010] 본원에 사용된 용어 "글루코코르티코이드-유도성 TNF 수용체" 또는 "GITR"은 GITR 리간드 (GITR-L)에 결합하는 TNF-수용체 슈퍼패밀리의 구성원인 수용체를 지칭한다. GITR은 또한 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리, 구성원 18 (TNFRSF18), AITR 및 CD357로도 지칭된다. 용어 "GITR"은 세포에 의해 자연 발현되는 GITR의 임의의 변이체 또는 이소형을 포함한다. 따라서, 본원에 기재된 항체는 인간 이외의 종으로부터의 GITR (예를 들어, 시노물구스 GITR)과 교차-반응할 수 있다. 대안적으로, 항체는 인간 GITR에 대해 특이적일 수 있고, 다른 종과는 어떠한 교차-반응성도 나타내지 않을 수 있다. GITR 또는 그의 임의의 변이체 및 이소형은 이들을 자연 발현하는 세포 또는 조직으로부터 분리될 수 있거나 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 기술 및/또는 본원에 기재된 것을 사용하여 재조합적으로 생산될 수 있다.
- [0011] 인간 GITR의 3종의 이소형이 확인되었고, 이들은 모두 그의 C-말단 부분을 제외하고 동일한 세포외 도메인을 공유한다. 변이체 1 (수탁 번호 NP_004186; 서열식별번호: 1)은 241개의 아미노산으로 이루어지고, 가장 긴 전사체를 나타낸다. 이는 변이체 2와 비교하여 프레임 시프트로 이어지는 여분의 코딩 절편을 함유한다. 생성된 단백질 (이소형 1)은 이소형 2와 비교하여 구별되는 더 짧은 C-말단을 함유한다. 변이체 2 (수탁 번호 NP_683699; 서열식별번호: 2)는 255개의 아미노산으로 이루어진 가장 긴 단백질 (이소형 2)을 코딩하며, 가용성이다. 변이체 3 (수탁 번호 NP_683700; 서열식별번호: 3)은 변이체 2와 비교하여 프레임 시프트로 이어지는 여분의 코딩 절편을 함유한다. 생성된 단백질 (이소형 3)은 이소형 2와 비교하여 구별되는 더 짧은 C-말단을 함유하고, 234개의 아미노산으로 이루어진다.
- [0012] 3종의 공지된 인간 GITR 이소형, 시노 GITR 및 GITR-L의 아미노산 서열이 하기 제시된다.
- [0013] 인간 GITR 이소형 1 (수탁 번호 NP_004186; 서열식별번호: 1; 수탁 번호 NM_004195.2를 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩됨):
- MAQHGAMGAFRALCGLALLCALS LGQRPTGGPGCGPGRLLLGTGTDARCCRVHTTRC
CRDYPGEECCSEWDCMCVQPEFHCGDPCCTTCRHHPCPPGQGVQSQKFSFGFQCIDC
ASGTFSGGHEGHCKPWT DCTQFGFLTVPGNKTHNAVCPVGPSPPAEPLGWLTVVLLAV
AACVLLL TSAQLGLHIWQLRSQCMWPRETQLLLEVPPSTEDARSCQFP EEERGERSAEE
KGRLGDLWV
- [0014]
- [0015] 인간 GITR 이소형 2 (수탁 번호 NP_683699.1; 서열식별번호: 2; 수탁 번호 NM_148901.1을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩됨):
- MAQHGAMGAFRALCGLALLCALS LGQRPTGGPGCGPGRLLLGTGTDARCCRVHTTRC
CRDYPGEECCSEWDCMCVQPEFHCGDPCCTTCRHHPCPPGQGVQSQKFSFGFQCIDC
ASGTFSGGHEGHCKPWT DCCWRCRRRPKTPEAASSPRKSGASDRQRRRGGWETCGCEP
GRPPGPPTAASPSPGAPQAAGALRSALGRALLPWQQKWVQEGGSDQRPGPCSSAAAAG
PCRRERETQSWPPSSLAGPDGVGS
- [0016]
- [0017] 인간 GITR 이소형 3 (수탁 번호 NP_683700.1; 서열식별번호: 3; 수탁 번호 NM_148902.1을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩됨):

MAQHGAMGAFRALCGLALLCALSLGQRPTGGPGCGPGRLLLGTGTDARCCRVHTTRC
CRDYPGEECCSEWDCMCVQPEFHCGBPCTTTCRHHPCPPGQGVQSQGKFSFGFQCIDC
ASGTFSGGHEGHCKPWTDCQFGFLTVPFGNKTHNAVCPGSPPAEPLGWLTVVLLAV
AACVLLLTSAQLGLHIWQLRKTQLLLEVPSTEDARSCQFPPEERGERSAEEKGRLGDL
WV

[0018]

[0019]

이소형 1-3의 신호 서열은 아미노산 1-25에 상응한다. 따라서, 성숙 이소형 1, 2 및 3은 각각 아미노산 26 내지 241, 255 또는 234로 이루어진다. 성숙 GITR의 세포외 도메인은 아미노산 26-162로 이루어지고, 하기 아미노산 서열을 갖는다:

QRPTGGPGCGPGRLLLGTGTDARCCRVHTTRCCRDYPGEECCSEWDCMCVQPEFHCGB
PCCTTCRHHPCPPGQGVQSQGKFSFGFQCIDCASGTFSGGHEGHCKPWTDCQFGFLT
VFPNGKTHNAVCPGSPPAEP (SEQ ID NO: 4)

[0020]

[0021]

시노물구스 GITR 단백질 서열 (서열식별번호: 5):

MCASGTLCLALLCAASLGQRPTGGPGCGPGRLLLGTGKDARCCRVHPTTRCCRDYQGE
ECCSEWDCVCVQPEFHCNPCTTCQHHPGPSGQGVQPQGKFSFGFRCVDCALGTFSR
GHDGHCKPWTDCQFGFLTVPFGNKTHNAVCPGSPPAEPPGWLTIILLAVAACVLLLT
SAQLGLHIWQLRSQPTGPRETQLLLEVPSTEDASSCQFPPEERGERLAEEKGRLGDLWV

[0022]

[0023]

인간 GITR-L 단백질 서열 (수탁 번호 NP_005083.2; 서열식별번호: 6):

MTLHPSPITCEFLFSTALISPKMCLSHLENMPLSHSRTQGAQRSSWKLWLFCSIVMLLFLC
SFSWLIFIFLQLETAKEPCMAKFGPLPSKWQMASSEPPCVNKVSDWKLEILQNGLYLIYG
QVAPNANYNDVAPFEVRLYKNKDMIQTLTNKSKIQNVGGTYELHVGDITDLIFNSEHQV
LKNNTYWGIIILLANPQFIS

[0024]

[0025]

본원에 사용된 용어 "항체"는 전체 항체 및 그의 임의의 항원 결합 단편 (즉, "항원 결합 부분") 또는 단일쇄를 포함한다. "항체"는, 한 실시양태에서, 디설피드 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L)를 포함하는 당단백질 또는 그의 항원 결합 부분을 지칭한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 특정 자연 발생 항체에서, 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 특정 자연 발생 항체에서, 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L 로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, CL로 구성된다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 는 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 및 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다.

[0026]

항체는 전형적으로, 10^{-5} 내지 10^{-11} M 또는 그 미만의 해리 상수 (K_D)에 의해 반영되는 높은 친화도로 그의 동족 항원에 특이적으로 결합한다. 약 10^{-4} M 초과인 임의의 K_D 는 일반적으로 비특이적 결합을 나타내는 것으로 간주된다. 본원에 사용된 항원에 "특이적으로 결합하는" 항체는 항원 및 실질적으로 동일한 항원에 높은 친화도로 결합하지만 (이는 10^{-7} M 이하, 바람직하게는 10^{-8} M 이하, 보다 더 바람직하게는 5×10^{-9} M 이하, 및 가장 바람직하게는 10^{-8} M 내지 10^{-10} M 또는 그 미만의 K_D 를 갖는 것을 의미함), 비관련 항원에는 높은 친화도로 결합하지 않는 항체를 지칭한다. 항원이 주어진 항원에 대해 고도의 서열 동일성을 나타내는 경우에, 예를 들어 주어진 항원의 서열에 대해 적어도 80%, 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 95%, 보다 바람직하게는 적어도 97%, 또는

보다 더 바람직하게는 적어도 99% 서열 동일성을 나타내는 경우에, 이러한 항원은 주어진 항원과 "실질적으로 동일"하다. 예로서, 인간 GITR에 특이적으로 결합하는 항체는 또한 특정 영장류 종으로부터의 GITR 항원 (예를 들어, 시노물구스 GITR)과 교차-반응성을 가질 수 있지만, 다른 종으로부터의 GITR 항원, 또는 GITR 이외의 항원과는 교차-반응하지 않을 수 있다.

[0027] 이뮤노글로불린은 IgA, 분비형 IgA, IgG 및 IgM을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적으로 공지된 이소형 중 임의의 것으로부터의 것일 수 있다. IgG 이소형은 특정 종에서 하위부류로 분류된다: 인간에서 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4, 및 마우스에서 IgG1, IgG2a, IgG2b 및 IgG3. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-GITR 항체는 IgG1 또는 IgG2 하위유형의 것이다. 이뮤노글로불린, 예를 들어 IgG1은 최대 수개의 아미노산에서 서로 상이한 여러 동종이형으로 존재한다. "항체"는 예로서, 자연 발생 및 비-자연 발생 항체 둘 다, 모노클로날 및 폴리클로날 항체; 키메라 및 인간화 항체; 인간 및 비인간 항체; 완전 합성 항체; 및 단일쇄 항체를 포함한다. 항체는 항체 다량체 (또는 다량체 항체), 예를 들어, 이량체, 삼량체, 사량체, 오량체와 육량체의 일부일 수 있다.

[0028] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 특정한 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 디스플레이하는 항체 또는 모든 항체가 특정한 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 디스플레이하는 항체의 조성을 지칭한다. 따라서, 용어 "인간 모노클로날 항체"는 단일 결합 특이성을 나타내고 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 임의적인 불변 영역을 갖는 항체 또는 항체 조성을 지칭한다. 한 실시양태에서, 인간 모노클로날 항체는, 불멸화 세포에 융합된 인간 중쇄 트랜스진 및 경쇄 트랜스진을 포함하는 계놈을 갖는 트랜스제닉 비-인간 동물, 예를 들어 트랜스제닉 마우스로부터 획득된 B 세포를 포함하는 하이브리도마에 의해 생산된다.

[0029] "인간" 항체 (HuMAb)는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 다가 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 또한, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우에, 불변 영역은 또한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된다. 본원에 기재된 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그래프팅된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 용어 "인간" 항체 및 "완전 인간" 항체는 동의어로 사용된다.

[0030] "인간화" 항체는 비-인간 항체의 CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두가 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 상응하는 아미노산으로 대체된 항체를 지칭한다. 인간화 형태의 항체의 한 실시양태에서, CDR 도메인 외부의 아미노산 중 일부, 대부분 또는 모두는 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 아미노산으로 대체된 반면에, 1개 이상의 CDR 영역 내의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산은 변화되지 않는다. 특정한 항원에 결합하는 항체의 능력을 제거하지 않는 한, 아미노산의 작은 부가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은 허용가능하다. "인간화" 항체는 원래 항체의 것과 유사한 항원 특이성을 보유한다.

[0031] "키메라 항체"는, 가변 영역은 한 종으로부터 유래되고, 불변 영역은 또 다른 종으로부터 유래된 항체, 예컨대 가변 영역은 마우스 항체로부터 유래되고, 불변 영역은 인간 항체로부터 유래된 항체를 지칭한다.

[0032] 본원에 사용된 "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD, 및 IgE 항체)를 지칭한다.

[0033] "동종이형"은 특정 이소형 그룹 내의 자연 발생 변이체를 지칭하며, 변이체는 소수의 아미노산에서 상이하다 (예를 들어, 문헌 [Jefferis et al. (2009) mAbs 1:1] 참조). 본원에 기재된 항체는 임의의 동종이형을 가질 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, "IgG1f" 또는 "IgG1.1f" 이소형으로 지칭되는 항체는 각각 동종이형 "f"의, 즉 예를 들어 서열식별번호: 7에 제시된 바와 같이 (표 2의 서열식별번호: 7에서 밑줄표시된 잔기 참조) 카바트(Kabat)에서와 같이 EU 인덱스에 따라 214R, 356E 및 358M을 갖는, IgG1 및 무이펙터 IgG1.1 항체이다.

[0034] 어구 "항원을 인식하는 항체" 및 "항원에 특이적인 항체"는 본원에서 용어 "항원에 특이적으로 결합하는 항체"와 상호교환가능하게 사용된다.

[0035] 본원에 사용된 "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다 (예를 들어, GITR에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 GITR 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, GITR의 에피토프에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 상이한 종으로부터의 다른 GITR 단백질과 교차-반응성을 가질 수 있다.

- [0036] "프로그래밍된 사멸-1 (PD-1)"은 CD28 패밀리에 속하는 면역억제 수용체를 지칭한다. PD-1은 생체내에서 이전에 활성화된 T 세포 상에서 우세하게 발현되고, 2종의 리간드, PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 본원에 사용된 용어 "PD-1"은 인간 PD-1 (hPD-1), hPD-1의 변이체, 이소형, 및 중 상동체, 및 hPD-1과 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 진뱅크 수탁 번호 U64863 하에 찾아볼 수 있다.
- [0037] "프로그래밍된 사멸 리간드-1 (PD-L1)"은 PD-1에 결합 시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향조절하는, PD-1에 대한 2종의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나이다 (다른 것은 PD-L2임). 본원에 사용된 용어 "PD-L1"은 인간 PD-L1 (hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 이소형, 및 중 상동체, 및 hPD-L1과 적어도 1개의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 진뱅크 수탁 번호 Q9NZQ7 하에 찾아볼 수 있다.
- [0038] "Fc 영역" (결정화가능 단편 영역) 또는 "Fc 도메인" 또는 "Fc"는, 면역계의 다양한 세포 (예를 들어, 이펙터 세포) 상에 위치하는 Fc 수용체 또는 전형적 보체계의 제1 성분 (C1q)에 대한 결합을 포함한, 이뮤노글로불린의 숙주 조직 또는 인자에 대한 결합을 매개하는 항체의 중쇄의 C-말단 영역을 지칭한다. 따라서, Fc 영역은 제1 불변 영역 이뮤노글로불린 도메인 (예를 들어, CH1 또는 CL)을 제외한 항체의 불변 영역을 포함한다. IgG, IgA 및 IgD 항체 이소형에서, Fc 영역은 항체의 2개의 중쇄의 제2 (C_{H2}) 및 제3 (C_{H3}) 불변 도메인으로부터 유래된, 2개의 동일한 단백질 단편을 포함하고; IgM 및 IgE Fc 영역은 각각의 폴리펩티드 쇄에서 3개의 중쇄 불변 도메인 (C_H 도메인 2-4)을 포함한다. IgG의 경우에, Fc 영역은 이뮤노글로불린 도메인 C_γ2 및 C_γ3, 및 C_γ1과 C_γ2 사이의 힌지를 포함한다. 이뮤노글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 달라질 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 통상적으로 위치 C226 또는 P230에서의 아미노산 잔기 (또는 이들 2종의 아미노산 사이의 아미노산)로부터 중쇄의 카르복시-말단까지의 스트레치로 정의되고, 여기서 넘버링은 카바트에서와 같은 EU 인덱스에 따른다. 인간 IgG Fc 영역의 C_{H2} 도메인은 약 아미노산 231로부터 약 아미노산 340까지 연장되는 반면에, C_{H3} 도메인은 Fc 영역의 C_{H2} 도메인의 C-말단 측에 위치하며, 즉, IgG의 약 아미노산 341로부터 약 아미노산 447까지 연장된다. 본원에 사용된 Fc 영역은 임의의 동종이형 변이체를 포함한 천연 서열 Fc, 또는 변이체 Fc (예를 들어, 비-자연 발생 Fc)일 수 있다. Fc는 또한 단리된 상태의 또는 Fc-포함 단백질 폴리펩티드 예컨대 "Fc 융합 단백질" (예를 들어, 항체 또는 이뮤노어드헤신)로도 지칭되는 "Fc 영역을 포함하는 결합 단백질"의 문맥에서의 이러한 영역을 지칭할 수 있다.
- [0039] "천연 서열 Fc 영역" 또는 "천연 서열 Fc"는 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 그의 자연 발생 변이체를 포함한다. 천연 서열 Fc는 Fc의 다양한 동종이형을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Jefferis et al. (2009) mAbs 1:1] 참조).
- [0040] "힌지", "힌지 도메인" 또는 "힌지 영역" 또는 "항체 힌지 영역"은 CH1 도메인을 CH2 도메인에 연결하는 중쇄 불변 영역의 도메인을 지칭하고, 힌지의 상부, 중간 및 하부 부분을 포함한다 (Roux et al. J. Immunol. 1998 161:4083). 힌지는 항체의 결합 영역과 이펙터 영역 사이에 다양한 수준의 가요성을 제공하고, 또한 2개의 중쇄 불변 영역 사이에 분자간 디설피드 결합을 위한 부위를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, 힌지는 모든 IgG 이소형의 경우에 Glu216에서 시작하고 Gly237에서 종결된다 (Roux et al., 1998 J Immunol 161:4083). 야생형 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 힌지의 서열이 표 1 및 2에 제시된다.

[0041] 표 1. 힌지 영역 아미노산 서열

Ig 유형	C-말단 C _H 1*	상부 힌지	중간 힌지	하부 힌지
IgG1	VDKRV (SEQ ID NO: 299)	EPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 301)	CPPCP (SEQ ID NO: 305)	APELLGG (SEQ ID NO: 313)
IgG2	VDKTV (SEQ ID NO: 300)	ERK	CCVECPCP (SEQ ID NO: 306)	APPVAG (SEQ ID NO: 314)
IgG3 (17-15-15-15)	VDKRV (SEQ ID NO: 299)	ELKTPLGDTTHT (SEQ ID NO: 302)	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₃ (SEQ ID NO: 307)	APELLGG (SEQ ID NO: 313)
IgG3 (17-15-15)	VDKRV (SEQ ID NO: 299)	ELKTPLGDTTHT (SEQ ID NO: 302)	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂ (SEQ ID NO: 308)	APELLGG (SEQ ID NO: 313)
IgG3 (17-15)	VDKRV (SEQ ID NO: 299)	ELKTPLGDTTHT (SEQ ID NO: 302)	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₁ (SEQ ID NO: 309)	APELLGG (SEQ ID NO: 313)
IgG3 (15-15-15)	VDKRV (SEQ ID NO: 299)	EPKS (SEQ ID NO: 303)	CDTPPPCPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂ (SEQ ID NO: 310)	APELLGG (SEQ ID NO: 313)
IgG3 (15)	VDKRV (SEQ ID NO: 299)	EPKS (SEQ ID NO: 303)	CDTPPPCPRCP (SEQ ID NO: 311)	APELLGG (SEQ ID NO: 313)
IgG4	VDKRV (SEQ ID NO: 299)	ESKYGPP (SEQ ID NO: 304)	CPSCP (SEQ ID NO: 312)	APEFLGG (SEQ ID NO: 313)

[0042]

[0043]

* CH1 도메인의 C-말단 아미노산 서열.

[0044]

용어 "힌지"는 야생형 힌지 (예컨대, 표 1 또는 2에 제시된 것) 뿐만 아니라 그의 변이체 (예를 들어, 비-자연-발생 힌지 또는 변형된 힌지)를 포함한다. 예를 들어, 용어 "IgG2 힌지"는 표 1 또는 2에 제시된 바와 같은 야생형 IgG2 힌지, 및 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5개 및/또는 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 돌연변이, 예를 들어 치환, 결실 또는 부가를 갖는 변이체를 포함한다. 예시적인 IgG2 힌지 변이체는 1, 2, 3개 또는 모든 4개의 시스테인 (C219, C220, C226 및 C229)이 또 다른 아미노산으로 변화된 IgG2 힌지를 포함한다. 구체적 실시양태에서, IgG2는 C219S 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 힌지는 적어도 2개의 이소형으로부터의 서열을 포함하는 하이브리드 힌지이다. 예를 들어, 힌지는 하나의 이소형으로부터의 상부, 중간 또는 하부 힌지, 및 하나 이상의 다른 이소형으로부터의 나머지 힌지를 포함할 수 있다. 예를 들어, 힌지는 IgG2/IgG1 힌지일 수 있고, 예를 들어 IgG2의 상부 및 중간 힌지 및 IgG1의 하부 힌지를 포함할 수 있다. 힌지는 이펙터 기능을 가질 수 있거나 또는 이펙터 기능이 박탈될 수 있다. 예를 들어, 야생형 IgG1의 하부 힌지가 이펙터 기능을 제공한다.

[0045]

용어 "CH1 도메인"은 가변 도메인을 중쇄 불변 도메인 내의 힌지에 연결하는 중쇄 불변 영역을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, CH1 도메인은 A118에서 시작하고 V215에서 종결된다. 용어 "CH1 도메인"은 야생형 CH1 도메인 (예컨대 IgG1의 경우에 서열식별번호: 278을 갖고 IgG2의 경우에 서열식별번호: 279를 가짐; 표 2) 뿐만 아니라 그의 변이체 (예를 들어, 비-자연 발생 CH1 도메인 또는 변형된 CH1 도메인)를 포함한다. 예를 들어, 용어 "CH1 도메인"은 야생형 CH1 도메인, 및 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5개 및/또는 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 돌연변이, 예를 들어 치환, 결실 또는 부가를 갖는 변이체를 포함한다. 예시적인 CH1 도메인은 항체의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC, CDC 또는 반감기를 변형시키는 돌연변이를 갖는 CH1 도메인을 포함한다. 항체의 생물학적 활성에 영향을 미치는 CH1 도메인에 대한 변형이 본원에 제공된다.

[0046]

용어 "CH2 도메인"은 힌지를 중쇄 불변 도메인 내의 CH3 도메인에 연결하는 중쇄 불변 영역을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, CH2 도메인은 P238에서 시작하고 K340에서 종결된다. 용어 "CH2 도메인"은 야생형 CH2 도메인 (예컨대, IgG1의 경우에 서열식별번호: 280을 갖고 IgG2의 경우에 서열식별번호: 297을 가짐; 표 2) 뿐만 아니라 그의 변이체 (예를 들어, 비-자연 발생 CH2 도메인 또는 변형된 CH2 도메인)를 포함한다. 예를 들어, 용어 "CH2 도메인"은 야생형 CH2 도메인, 및 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5개 및/또는 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1개의 돌연변이, 예를 들어 치환, 결실 또는 부가를 갖는 변이체를 포함한다. 예시적인 CH2 도메인은 항

체의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC, CDC 또는 반감기를 변형시키는 돌연변이를 갖는 CH2 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, CH2 도메인은 이펙터 기능을 감소시키는 치환 A330S/P331S를 포함한다. 항체의 생물학적 활성에 영향을 미치는 CH2 도메인에 대한 다른 변형이 본원에 제공된다.

[0047] 용어 "CH3 도메인"은 중쇄 불변 도메인 내의 CH2 도메인에 대해 C-말단인 중쇄 불변 영역을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, CH3 도메인은 G341에서 시작하고 K447에서 종결된다. 용어 "CH3 도메인"은 야생형 CH3 도메인 (예컨대, IgG1의 경우에 서열식별번호: 282를 갖고 IgG2의 경우에 서열식별번호: 298을 가짐; 표 2) 뿐만 아니라 그의 변이체 (예를 들어, 비-자연 발생 CH3 도메인 또는 변형된 CH3 도메인)를 포함한다. 예를 들어, 용어 "CH3 도메인"은 야생형 CH3 도메인, 및 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-5, 3-5개 및/또는 최대 5, 4, 3, 2, 또는 1 개의 돌연변이, 예를 들어 치환, 결실 또는 부가를 갖는 변이체를 포함한다. 예시적인 CH3 도메인은 항체의 생물학적 활성, 예컨대 ADCC, CDC 또는 반감기를 변형시키는 돌연변이를 갖는 CH3 도메인을 포함한다. 항체의 생물학적 활성에 영향을 미치는 CH3 도메인에 대한 변형이 본원에 제공된다.

[0048] "천연 서열 Fc 영역" 또는 "천연 서열 Fc"는 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 그의 자연 발생 변이체를 포함한다. 천연 서열 Fc는 Fc의 다양한 동종이형을 포함한다 (예를 들어 문헌 [Jefferis et al. (2009) mAbs 1:1] 참조).

[0049] 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정기"는 이뮤노글로불린 또는 항체가 특이적으로 결합하는 항원 상의 부위 (예를 들어, GITR)를 지칭한다. 에피토프는 인접 아미노산 (통상적으로 선형 에피토프) 또는 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치되는 비인접 아미노산 (통상적으로 입체형태적 에피토프) 둘 다로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산 으로부터 형성된 에피토프는 항상 그러한 것은 아니지만 전형적으로 변성 용매에의 노출 시 유지되는 반면에, 3 차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 의한 처리 시 상실된다. 에피토프는 전형적으로 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산을 공유한 공간 입체형태로 포함한다. 어떠한 에피토프가 주어진 항체에 의해 결합되는지 결정하는 방법 (즉, 에피토프 맵핑)은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 이뮤노블롯팅 및 면역침전 검정을 포함하고, 여기서 중첩 또는 인접 펩티드 (예를 들어, GITR로부터)는 주어진 항체 (예를 들어, 항-GITR 항체)와의 반응성에 대해 시험된다. 에피토프의 공간 입체형태를 결정하는 방법은 관련 기술분야의 기술 및 본원에 기재된 기술, 예를 들어 X선 결정학, 2-차원 핵 자기 공명 및 HDX-MS를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)] 참조).

[0050] 용어 "에피토프 맵핑"은 항체-항원 인식을 위한 분자 결정기의 확인 과정을 지칭한다.

[0051] 2중 이상의 항체와 관련하여 용어 "동일한 에피토프에 결합하다"는 항체가 주어진 방법에 의해 결정 시, 아미노산 잔기의 동일한 절편에 결합한다는 것을 의미한다. 항체가 본원에 기재된 항체와 "GITR 상의 동일한 에피토프"에 결합하는지 여부를 결정하는 기술은, 예를 들어 에피토프 맵핑 방법, 예컨대 에피토프의 원자 해상도를 제공하는 항원:항체 복합체의 결정의 X선 분석, 및 수소/중수소 교환 질량 분광측정법 (HDX-MS)을 포함한다. 다른 방법은 항체의 항원 단편 또는 항원의 돌연변이된 변형에 대한 결합을 모니터링하는 것이고, 여기서 항원 서열 내 아미노산 잔기의 변형으로 인한 결합의 상실은 종종 에피토프 성분의 지표로 간주된다. 또한, 에피토프 맵핑에 대한 컴퓨터 조합 방법을 사용할 수도 있다. 이들 방법은 관심 항체가 조합 파지 디스플레이 펩티드 라이브러리로부터 특이적인 짧은 펩티드를 친화도 단리하는 능력에 의존한다. 동일한 VH 및 VL 또는 동일한 CDR1, 2 및 3 서열을 갖는 항체는 동일한 에피토프에 결합할 것으로 예상된다.

[0052] "표적에 대한 결합에 대해 또 다른 항체와 경쟁하는" 항체는 다른 항체가 표적에 결합하는 것을 (부분적으로 또는 완전히) 억제하는 항체를 지칭한다. 2종의 항체가 표적에 대한 결합에 대해 서로 경쟁하는지 여부, 즉 하나의 항체가 다른 항체가 표적에 결합하는 것을 억제하는지 여부 및 그 정도는 공지된 경쟁 실험을 사용하여 결정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체는 또 다른 항체가 표적에 결합하는 것과 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 경쟁하고, 그의 결합을 억제한다. 억제 또는 경쟁 수준은 항체가 "차단 항체" (즉, 표적과 먼저 인큐베이션되는 콜드 항체)인지에 따라 상이할 수 있다. 경쟁 검정은 예를 들어, 문헌 [Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harb Protoc ; 2006; doi:10.1101/pdb.prot4277 또는 Chapter 11 of "Using Antibodies" by Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA 1999]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 경쟁 항체는 동일한 에피토프, 중첩 에피토프 또는 인접한 에피토프에 결합한다 (예를 들어, 입체 장애에 의해 입증되는 바와 같음).

[0053] 다른 경쟁적 결합 검정은 고체 상 직접 또는 간접 방사선면역검정 (RIA), 고체 상 직접 또는 간접 효소 면역검

정 (EIA), 샌드위치 경쟁 검정 (문헌 [Stahli et al., Methods in Enzymology 9:242 (1983)] 참조); 고체 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (문헌 [Kirkland et al., J. Immunol. 137:3614 (1986)] 참조); 고체 상 직접 표지 검정, 고체 상 직접 표지 샌드위치 검정 (문헌 [Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988)] 참조); I-125 표지를 사용한 고체 상 직접 표지 RIA (문헌 [Morel et al., Mol. Immunol. 25(1):7 (1988)] 참조); 고체 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (Cheung et al., Virology 176:546 (1990)); 및 직접 표지 RIA (Moldenhauer et al., Scand. J. Immunol. 32:77 (1990))를 포함한다.

[0054] 본원에 사용된 용어 "특이적 결합", "선택적 결합", "선택적으로 결합하다" 및 "특이적으로 결합하다"는 미리 결정된 항원 상의 에피토프에 대한 항체 결합을 지칭한다. 전형적으로, 항체는 (i) 예를 들어 미리 결정된 항원, 예를 들어 재조합 인간 GTR을 분석물로서 사용하고 항체를 리간드로서 사용하는 비아코어(BIACORE) 2000 기기에서의 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 기술, 또는 항원 양성 세포에 대한 항체의 결합의 스캐차드 분석에 의해 결정하였을 때, 대략 10^{-7} M 미만, 예컨대 대략 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만 또는 심지어 그 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 결합하고, (ii) 미리 결정된 항원 또는 밀접하게-관련된 항원 이외의 비-특이적 항원 (예를 들어, BSA, 카세인)에 대한 결합에 대한 그의 친화도보다 적어도 2-배 더 큰 친화도로 미리 결정된 항원에 결합한다. 따라서, "인간 GTR에 특이적으로 결합하는" 항체는 가용성 또는 세포 결합 인간 GTR에 10^{-7} M 이하, 예컨대 대략 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만 또는 심지어 그 미만의 K_D 로 결합하는 항체를 지칭한다. "시노물구스 GTR과 교차-반응하는" 항체는 10^{-7} M 이하, 예컨대 대략 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만 또는 심지어 그 미만의 K_D 로 시노물구스 GTR에 결합하는 항체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 비-인간 종으로부터의 GTR과 교차-반응하지 않는 이러한 항체는 표준 결합 검정에서 이들 단백질에 대해 본질적으로 검출가능하지 않은 결합을 나타낸다.

[0055] 대상에 적용되는 바와 같은 본원에 사용된 용어 "자연 발생"은 대상이 자연에서 발견될 수 있다는 사실을 지칭한다. 예를 들어, 자연에서 공급원으로부터 단리될 수 있고 실험실에서 사람에게 의해 의도적으로 변형되지 않은 유기체 (바이러스 포함)에 존재하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열은 자연 발생이다.

[0056] "폴리펩티드"는쇄의 길이에 대한 상한치 없이, 적어도 2개의 연속적으로 연결된 아미노산 잔기를 포함하는쇄를 지칭한다. 폴리펩티드 내의 1개 이상의 아미노산 잔기는 변형 예컨대, 비제한적으로, 글리코실화, 인산화 또는 디설피드 결합 형성을 함유할 수 있다. "단백질"은 1개 이상의 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "핵산 분자"는 DNA 분자 및 RNA 분자를 포함하는 것으로 의도된다. 핵산 분자는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있고, cDNA일 수 있다.

[0058] 또한, 본원, 예를 들어 표 2, 예컨대 서열식별번호: 13-191에 제시된 서열의 "보존적 서열 변형", 즉 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되거나 또는 아미노산 서열을 함유하는 항체의 항원에 대한 결합을 제거하지 않는 뉴클레오티드 및 아미노산 서열 변형이 제공된다. 이러한 보존적 서열 변형은 보존적 뉴클레오티드 및 아미노산 치환, 뿐만 아니라 뉴클레오티드 및 아미노산 부가 및 결실을 포함한다. 예를 들어, 변형은 관련 기술분야에 공지된 표준 기술, 예컨대 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발에 의해 표 2, 예컨대 서열식별번호: 13-191에서의 서열에 도입될 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것을 포함한다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리는 관련 기술분야에서 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 항-GTR 항체에서 예측되는 비필수 아미노산 잔기는 바람직하게는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 또 다른 아미노산 잔기로 대체된다. 항원 결합을 제거하지 않는 뉴클레오티드 및 아미노산 보존적 치환을 확인하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Brummell et al., Biochem. 32:1180-1187 (1993); Kobayashi et al. Protein Eng. 12(10):879-884 (1999); 및 Burks et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:412-417 (1997)]) 참조. 대안적으로, 특정 실시양태에서, 돌연변이는 항-GTR 항체 코딩 서열의 모두 또는 일부를 따라서 무작위로, 예컨대 포화 돌연변이유발에 의해 도입될 수 있고, 그에 따라 변형된 항-GTR 항체는 결합 활성에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0059] 폴리펩티드의 경우에, 용어 "실질적 상동성"은 2개의 폴리펩티드 또는 그의 지정된 서열이, 최적으로 정렬되고

비교된 경우에, 적절한 아미노산 삽입 또는 결실에 의해 적어도 약 80%의 아미노산, 통상적으로 적어도 약 90% 내지 95%, 및 보다 바람직하게는 적어도 약 98% 내지 99.5%의 아미노산에서 동일한 것을 나타낸다.

- [0060] 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려한, 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다 (즉, % 상동성 = 동일한 위치의 #/위치의 총 # x 100). 2개의 서열 사이의 서열 비교 및 퍼센트 동일성의 결정은 하기 비제한적 예에 기재된 바와 같이 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0061] PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하는 ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 내로 혼입된 문헌 [E. Meyers and W. Miller (CABIOS, 4:11-17 (1989))]의 알고리즘을 사용하여 2개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성이 또한 결정될 수 있다. 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 블로섬(Blossum) 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4, 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6을 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지 (<http://www.gcg.com>에서 이용가능) 내의 GAP 프로그램 내로 혼입된 문헌 [Needleman and Wunsch (J. Mol. Biol. (48):444-453 (1970))] 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0062] 추가로 본원에 기재된 핵산 및 단백질 서열은, 예를 들어 관련 서열을 확인하기 위해 공중 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "질의 서열"로서 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌 [Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 (버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다. NBLAST 프로그램, 점수 = 100, 워드길이 = 12로 BLAST 뉴클레오타이드 검색을 수행하여 본원에 기재된 핵산 분자와 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 수득할 수 있다. XBLAST 프로그램, 점수 = 50, 워드길이 = 3으로 BLAST 단백질 검색을 수행하여 본원에 기재된 단백질 분자와 상동성인 아미노산 서열을 수득할 수 있다. 비교 목적으로 갭이 있는 정렬을 수득하기 위해, 갭드 BLAST를 문헌 [Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402]에 기재된 바와 같이 사용할 수 있다. BLAST 및 갭드 BLAST 프로그램을 사용하는 경우에, 각각의 프로그램 (예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다. www.ncbi.nlm.nih.gov를 참조한다.
- [0063] "면역 반응"은 외래 작용제에 대한 척추동물 내에서의 생물학적 반응을 지칭하며, 반응은 이들 작용제 및 그에 의해 유발되는 질환에 대해 유기체를 보호한다. 면역 반응은 침입 병원체, 병원체로 감염된 세포 또는 조직, 암성 또는 다른 비정상 세포, 또는 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우에는 정상 인간 세포 또는 조직의 선택적 표적화, 그에 대한 결합, 그에 대한 손상, 그의 파괴, 및/또는 그의 척추동물 신체로부터의 제거를 발생시키는, 면역계 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 킬러 (NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포 또는 호중구) 및 이들 세포 중 임의의 것 또는 간에 의해 생산된 가용성 거대분자 (항체, 시토카인 및 보체 포함)의 작용에 의해 매개된다. 면역 반응은 예를 들어 T 세포, 예를 들어 이펙터 T 세포 또는 Th 세포, 예컨대 CD4+ 또는 CD8+ T 세포의 활성화 또는 억제, 또는 Treg 세포의 억제를 포함한다.
- [0064] "면역조정제" 또는 "면역조절제"는 면역 반응의 조정, 조절 또는 변형에 수반될 수 있는 작용제, 예를 들어 신호전달 경로의 성분을 지칭한다. 면역 반응의 "조정", "조절" 또는 "변형"은 면역계 세포에서의 또는 이러한 세포 (예를 들어, 이펙터 T 세포)의 활성화에서의 임의의 변경을 지칭한다. 이러한 조정은 다양한 세포 유형의 개수에서의 증가 또는 감소, 이들 세포의 활성화에서의 증가 또는 감소, 또는 면역계 내에서 발생할 수 있는 임의의 다른 변화에 의해 나타날 수 있는 면역계의 자극 또는 억제를 포함한다. 억제 및 자극 면역조정제 둘 다가 확인된 바 있고, 이들 중 일부는 중앙 미세환경에서 증진된 기능을 가질 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 면역조정제는 T 세포의 표면 상에 위치한다. "면역조정 표적" 또는 "면역조절 표적"은 물질, 작용제, 모이어티, 화합물 또는 분자에 의한 결합에 대해 표적화되고, 그의 활성이 결합에 의해 변경되는 면역조정제이다. 면역조정 표적은 예를 들어, 세포 표면 상의 수용체 ("면역조정 수용체") 및 수용체 리간드 ("면역조정 리간드")를 포함한다.
- [0065] "면역요법"은 면역 반응을 유도, 증진, 억제, 또는 달리 변형하는 것을 포함하는 방법에 의해 질환을 앓거나, 질환에 걸릴 위험이 있거나, 또는 그의 재발을 겪고 있는 대상체를 치료하는 것을 지칭한다.
- [0066] "면역자극 요법" 또는 "면역자극성 요법"은, 예를 들어 암을 치료하기 위해, 대상체에서 면역 반응의 증가 (유도 또는 증진)를 발생시키는 요법을 지칭한다.
- [0067] "내인성 면역 반응을 강화시키는" 것은 대상체에서 기존의 면역 반응의 유효성 또는 효력을 증가시키는 것을 의미한다. 유효성 및 효능에서의 이러한 증가는 예를 들어, 내인성 숙주 면역 반응을 억제하는 메커니즘을 극복함으로써 또는 내인성 숙주 면역 반응을 증진시키는 메커니즘을 자극함으로써 달성될 수 있다.

- [0068] "T 이펙터" ("T_{eff}") 세포는 세포용해 활성을 갖는 T 세포 (예를 들어, CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포) 뿐만 아니라 시토카인을 분비하여 다른 면역 세포를 활성화시키고 지시하는 T 헬퍼 (Th) 세포를 지칭하지만, 조절 T 세포 (Treg 세포)는 포함하지 않는다. 본원에 기재된 항-GITR 항체는 T_{eff} 세포, 예를 들어 CD4⁺ 및 CD8⁺ T_{eff} 세포를 활성화시킨다.
- [0069] 면역 반응 또는 면역계를 자극하는 증가된 능력은 T 세포 공동자극 수용체의 증진된 효능제 활성 및/또는 억제 수용체의 증진된 길항제 활성으로부터 발생할 수 있다. 면역 반응 또는 면역계를 자극하는 증가된 능력은 면역 반응을 측정하는 검정, 예를 들어 시토카인 또는 케모카인 방출, 세포용해 활성 (표적 세포 상에서 직접적으로 또는 CD107a 또는 그랜자임을 검출하는 것을 통해 간접적으로 결정됨) 및 증식에서의 변화를 측정하는 검정에서 EC₅₀의 배수 증가 또는 활성의 최대 수준에 의해 반영될 수 있다. 면역 반응 또는 면역계 활성을 자극하는 능력은 적어도 10%, 30%, 50%, 75%, 2배, 3배, 5배 또는 그 초과만큼 증진될 수 있다.
- [0070] 항체의 효능제 활성은, 예를 들어 항체와 접촉된 T 세포로부터 IFN- γ 또는 IL-2 분비 수준을 측정함으로써 결정될 수 있다. 1종의 효능제 작용제, 예를 들어 항체의 효능제 활성은, 이펙터 T 세포에서 증가된 시토카인 방출 또는 증가된 증식; Treg 상에서의 맞물림이 Treg 기능을 감소시키는 경우 감소된 T 조절 세포 활성; 또는 Treg의 증가된 고갈에 의해 정의되는 바와 같이, 또 다른 효능제 작용제에 비해 적어도 10%, 30%, 50%, 75%, 2배, 3배, 5배 또는 그 초과만큼 더 높을 수 있다. 예를 들어, 제1 효능제 작용제, 예를 들어 항체에 의해 자극된 T 세포로부터 분비되는 IFN- γ 또는 IL-2의 양은 제2 효능제 작용제, 예를 들어, 항체에 의해 자극된 T 세포의 것보다 적어도 10%, 30%, 50%, 75%, 2배, 3배, 5배 또는 그를 초과하여 더 많을 수 있다.
- [0071] 리간드 또는 수용체의 "효능제"는 천연 리간드/수용체 상호작용의 활성을 반영한 작용제이다. 28F3.IgG1은 예시적인 GITR 효능제 항체이다.
- [0072] 리간드 또는 수용체의 "길항제"는 리간드 및 수용체 사이의 상호작용을 억제하는 작용제이다. 니볼루맵은 예시적인 PD-1 길항제 항체이다.
- [0073] 본원에 사용된 용어 "연결된"은 2개 이상의 분자의 회합을 지칭한다. 연결은 공유 또는 비-공유일 수 있다. 연결은 또한 유전자적일 수 있다 (즉, 재조합적으로 융합됨). 이러한 연결은 관련 기술분야에 인지된 광범위한 기술, 예컨대 화학적 접합 및 재조합 단백질 생산을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0074] 본원에 사용된 "투여"는 치료제를 포함하는 조성물을, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여, 예를 들어 정맥내로, 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 본원에 기재된 항체의 투여 경로는 정맥내, 복강내, 근육내, 피하, 척추 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입에 의한 것을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의하는, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 비제한적으로, 정맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막의 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함한다. 대안적으로, 본원에 기재된 항체는 비-비경구 경로, 예컨대 국소, 표피 또는 점막 투여 경로를 통해, 예를 들어, 비강내로, 경구로, 질로, 직장으로, 설하로 또는 국소로 투여될 수 있다. 또한, 투여는 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 1 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.
- [0075] 본원에 사용된 용어 "T 세포-매개 반응"은 이펙터 T 세포 (예를 들어, CD8⁺ 세포) 및 헬퍼 T 세포 (예를 들어, CD4⁺ 세포)를 포함하는 T 세포에 의해 매개되는 반응을 지칭한다. T 세포 매개 반응은, 예를 들어, T 세포 세포독성 및 증식을 포함한다.
- [0076] 본원에 사용된 용어 "세포독성 T 림프구 (CTL) 반응"은 세포독성 T 세포에 의해 유도되는 면역 반응을 지칭한다. CTL 반응은 주로 CD8⁺ T 세포에 의해 매개된다.
- [0077] 본원에 사용된 용어 "억제하다" 또는 "차단하다" (예를 들어, 세포 상의 GITR에 대한 GITR-L의 결합 또는 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대한 PD-1의 결합의 억제/차단을 지칭함)는 상호교환가능하게 사용되고, 부분 및 완전 억제/차단 둘 다를 포괄한다. 일부 실시양태에서, 항-GITR 항체는 GITR에 대한 GITR-L의 결합을, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같이 결정 시, 적어도 약 50%, 예를 들어 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 억제한다. 일부 실시양태에서, 항-GITR 항체는 GITR에 대한 GITR-L의 결합을, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같이 결정 시, 50% 이하, 예를 들어 약 40%, 30%, 20%, 10%, 5% 또는 1% 억제한다.

- [0078] 본원에 사용된 용어 종양의 "성장을 억제하다"는 종양의 성장에서의 임의의 측정가능한 감소, 예를 들어 종양의 성장의 적어도 약 10%, 예를 들어 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 99%, 또는 100% 억제를 포함한다.
- [0079] 본원에 사용된 "암"은 신체 내 비정상 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 질환의 광범위한 그룹을 지칭한다. 비조절된 세포 분열은 이웃 조직을 침습하는 악성 종양 또는 세포의 형성을 발생시킬 수 있고 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이될 수 있다.
- [0080] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환과 연관된 증상, 합병증, 상태 또는 생화학적 징후의 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전, 완화, 호전, 억제 또는 지연 또는 예방할 목적으로 대상체에 대하여 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정, 또는 대상체에게 활성제를 투여하는 것을 지칭한다. 치료는 질환을 갖는 대상체 또는 질환을 갖지 않는 대상체 (예를 들어, 예방용)에 대한 것일 수 있다.
- [0081] "혈액 악성종양"은 림프종, 백혈병, 골수종 또는 림프성 악성종양, 뿐만 아니라 비장 및 림프절의 암을 포함한다. 예시적인 림프종은 B 세포 림프종 (B-세포 혈액암) 및 T 세포 림프종 둘 다를 포함한다. B-세포 림프종은 호지킨 림프종 및 대부분의 비-호지킨 림프종 둘 다를 포함한다. B 세포 림프종의 비제한적 예는 미만성 대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 점막-연관 림프 조직 림프종, 소세포 림프구성 림프종 (만성 림프구성 백혈병과 중첩됨), 외투 세포 림프종 (MCL), 버킷 림프종, 종격동 대 B 세포 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 결절성 변연부 B 세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 림프종성 육아종증을 포함한다. T 세포 림프종의 비제한적 예는 결절의 T 세포 림프종, 피부 T 세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 및 혈관면역모세포성 T 세포 림프종을 포함한다. 혈액 악성종양은 또한 백혈병, 예컨대 속발성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 및 급성 림프모구성 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 혈액 악성종양은 추가로 골수종, 예컨대 다발성 골수종 및 무증상 다발성 골수종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다른 혈액 및/또는 B 세포- 또는 T-세포-연관 암은 용어 혈액 악성종양에 포함된다.
- [0082] 용어 "유효 용량" 또는 "유효 투여량"은 목적하는 효과를 달성하거나 적어도 부분적으로 달성하기에 충분한 양으로 정의된다. 약물 또는 치료제의 "치료 유효량" 또는 "치료 유효 투여량"은 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 사용되는 경우에, 질환 증상의 중증도에서의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간에서의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지에 의해 입증되는 질환 퇴행을 촉진하는 약물의 임의의 양이다. 약물의 치료 유효량 또는 투여량은 "예방 유효량" 또는 "예방 유효 투여량"을 포함하며, 이는 질환이 발생할 위험 또는 질환이 재발할 위험이 있는 대상체에게 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합되어 투여되는 경우에, 질환의 발생 또는 재발을 억제하는 약물의 임의의 양이다. 질환 퇴행을 촉진하거나 질환의 발생 또는 재발을 억제하는 치료제의 능력은 숙련된 진료의에게 공지된 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측케하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 치료제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다.
- [0083] 예로서, 항암제는 대상체에서 암 퇴행을 촉진하는 약물이다. 바람직한 실시양태에서, 약물의 치료 유효량은 암을 제거하는 지점까지 암 퇴행을 촉진한다. "암 퇴행을 촉진하는" 것은 유효량의 약물을 단독으로 또는 항신생물제와 조합하여 투여하여 환자에서 종양 성장 또는 크기의 감소, 종양의 괴사, 적어도 1종의 질환 증상의 중증도 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간 증가, 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지, 또는 달리 질환 증상의 호전을 발생시키는 것을 의미한다. 또한, 치료와 관련한 용어 "유효한" 및 "유효성"은 약리학적 유효성 및 생리학적 안전성 둘 다를 포함한다. 약리학적 유효성은 환자에게서 암 퇴행을 촉진하는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 약물의 투여로부터 발생하는 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 독성의 수준, 또는 다른 유해 생리학적 효과 (유해 효과)를 지칭한다.
- [0084] 종양의 치료에 대한 예로서, 치료 유효량 또는 투여량의 약물은 바람직하게는 세포 성장 또는 종양 성장을 미치료 대상체에 비해 적어도 약 20%, 보다 바람직하게는 적어도 약 40%, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 60%, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 80% 억제한다. 가장 바람직한 실시양태에서, 치료 유효량 또는 투여량의 약물은 세포 성장 또는 종양 성장을 완전히 억제하고 즉, 바람직하게는 세포 성장 또는 종양 성장을 100% 억제한다. 종양 성장을 억제하는 화합물의 능력은 하기 기재된 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 대안적으로, 조성물의 이러한 특성은 세포 성장을 억제하는 화합물의 능력을 검사함으로써 평가될 수 있고, 이러한 억제는 숙련된 진료의에게 공지된 검정에 의해 시험관내에서 측정될 수 있다. 본원에 기재된 다른 바람직한 실시양태에서, 종양 퇴행은 적어도 약 20일, 보다 바람직하게는 적어도 약 40일, 또는 보다 더 바람직하게는 적어도 약 60일의 기간

동안 관찰되고 계속될 수 있다.

- [0085] 용어 "환자"는 예방적 또는 치유적 치료를 받는 인간 및 다른 포유동물 대상체를 포함한다.
- [0086] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 암을 갖는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0087] "치료 상승작용"은 치료제의 조합물을 사용한 환자의 치료가 그의 최적 용량으로 사용된 조합물의 각각의 개별 성분에 의해 달성된 결과보다 치료상 뛰어난 결과를 나타내는 현상을 지칭한다 (Corbett, T.H. et al., Cancer Treatment Reports, 66:1187 (1982)). 예를 들어, 치료상 뛰어난 결과는 환자가 a) 조합물의 개별 구성 성분이 각각 조합물에서와 동일한 용량으로 단독요법으로 투여된 경우와 동등하거나 그 초과치 치료 이익을 얻으면서 더 적은 유해 사건 발생률을 나타내거나, 또는 b) 개별 성분으로 투여되는 것과 동일한 용량으로 각각의 구성성분이 조합물(들)로 투여될 때, 조합물의 각각의 개별 구성성분에 의한 치료보다 더 큰 치료 이익을 얻으면서 용량-제한 독성을 나타내지 않는 것이다.
- [0088] 암을 치료하는 방법
- [0089] 항-GITR 효능제 작용제, 예컨대 항-GITR 효능제 Ab는 암, 예를 들어 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회 또는 8주마다 1회, 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab의 3 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 240 mg, 480 mg, 600 mg, 800 mg 또는 1000 mg의 균일 용량으로 투여될 수 있다. 치료는 8주 사이클, 예를 들어, 1개의 8주 사이클, 2개의 8주 사이클, 3개의 8주 사이클, 4개의 8주 사이클, 5개의 8주 사이클, 6개의 8주 사이클, 또는 그 초과로 투여될 수 있다. 1회 사이클은 항-GITR 효능제 작용제, 예컨대 항체의 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1회 투여를 포함할 수 있다. 1개의 사이클은 바람직하게는 2주마다 1회 투여로 4회의 투여를 포함한다. 치료는 단독요법 또는 조합 요법의 일부일 수 있다.
- [0090] 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab는 암, 예를 들어 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회 또는 8주마다 1회, 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab의 3 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 200 mg, 240 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 480 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg 또는 1000 mg (예를 들어, 30 mg 내지 1000 mg; 30 mg 내지 800 mg; 100 mg 내지 800 mg; 100 mg 내지 600 mg)의 균일 용량으로, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 Ab와의 조합 요법으로서 투여될 수 있다. 치료는 8주 사이클, 예를 들어, 1개의 8주 사이클, 2개의 8주 사이클, 3개의 8주 사이클, 4개의 8주 사이클, 5개의 8주 사이클, 6개의 8주 사이클, 또는 그 초과로 투여될 수 있다. 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제, 예를 들어 항체는 예를 들어 100-500 mg, 200 mg-500 mg, 100-300 mg, 예컨대, 200-300 mg, 220-260 mg, 230-250 mg, 120 mg, 240 mg 또는 480 mg의 균일 용량으로 투여될 수 있다.
- [0091] 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab는, 단독요법 또는 조합 요법 ("제1 요법")으로서 암, 예를 들어 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 1-6 사이클 동안 투여될 수 있고, 이어서 휴식 기간 ("추적 기간")에 이어서, 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab로 단독요법 또는 조합 요법 ("제2 요법")으로서 재치료될 수 있다. 재치료 (즉, 제2 요법)의 제1 용량은 제1 요법의 마지막 용량 후 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 또는 그 초과치의 개월 내에 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 재치료의 제1 용량은 제1 요법의 마지막 용량의 12개월 내에 이루어진다.
- [0092] 예시적인 조합 요법은 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 길항제 Ab를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab가 먼저 주입되고, 이어서 PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제가 주입된다. 예를 들어, 항-GITR 작용제, 예를 들어 Ab는 30-60분의 기간 동안 주입에 의해 투여될 수 있고, 이어서 항-PD-1 또는 항-PD-L1 작용제의 주입이 30-60분의 기간에 걸쳐 이루어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 작용제가 30-60분의 기간 동안 주입에 의해 투여되고, 이어서 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab의 주입이 30-60분의 기간에 걸쳐 이루어진다. 특정 실시양태에서, 2종의 주입은 시간 상, 예를 들어 10분, 30분, 60분, 2시간, 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 10분 내지 12시간, 10분 내지 6시간, 10분 내지 3시간, 또는 20분 내지 2시간 분리된다.
- [0093] 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 Ab는 동시에 투여될 수 있고, 공동제제화될 수 있다.
- [0094] 예시적인 조합 요법은 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab를 항-PD-1 Ab 니볼루맵과 조합하여 투여하는 것을

포함한다. 니볼루맵은 2주마다 240 mg의 균일 용량으로 투여될 수 있다.

[0095]

항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab는 주입, 예를 들어 적어도 30분, 예를 들어 30-60 또는 30-90분의 기간에 걸친 주입을 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab는 30분의 기간 또는 60분의 기간에 걸쳐 주입에 의해 투여될 수 있다. 항-GITR 작용제, 예를 들어 Ab는, 예를 들어 주입에 의한 투여의 경우 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml 또는 그 초과와 제제로서 제공될 수 있다.

[0096]

예시적인 치료, 예를 들어 단독요법은 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 1 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab를 투여하는 것을 포함하며, 이는 IV 주입으로서, 예를 들어 60분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 3 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab를 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 IV 주입으로서, 예를 들어 60분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 10 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab를 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 IV 주입으로서, 예를 들어 60분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 30 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab를 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 IV 주입으로서, 예를 들어 60분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 100 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab를 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 IV 주입으로서, 예를 들어 60분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 240 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab를 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 IV 주입으로서, 예를 들어 800분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 800 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab를 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 IV 주입으로서, 예를 들어 800분에 걸쳐 2주마다 투여된다.

[0097]

예시적인 조합 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 1 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 240 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함하고, 이는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 3 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 240 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 둘 다는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 10 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 240 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 둘 다는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 30 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 240 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 둘 다는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 100 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 240 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 둘 다는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 240 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 240 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 둘 다는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 800 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 240 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 둘 다는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 2주마다 투여된다. 조합 치료는 치료 상승작용을 나타낼 수 있다.

[0098]

예시적인 조합 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 1 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 120 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함하고, 이는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 매주 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 3 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 120 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 매주 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 10 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 120 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할

할 수 있고, 이는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 4주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 10 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 480 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 4주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 30 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 480 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 4주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 100 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 480 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 4주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 240 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 480 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 4주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 360 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 480 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 4주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 480 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 480 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 4주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 600 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 480 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 4주마다 투여된다. 치료는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 800 mg 균일 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 480 mg의 균일 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 니볼루맵을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 이는 함께 또는 개별적으로, 1 또는 2회의 IV 주입으로서, 예를 들어 각각 30-60분에 걸쳐 4주마다 투여된다. 조합 치료는 치료 상승작용을 나타낼 수 있다.

[0101] 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab는 폐암, 예컨대 비소세포 폐암 (NSCLC)을 갖는 환자, 예를 들어 선행 백금 이중-기반 화학요법 동안 또는 그 후에 진행성 또는 재발성 질환을 갖고, 이어서 후속 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법 동안 또는 그 후에 재발성 또는 진행성 질환 (RECIST v1.1에 따름)을 갖는 NSCLC 대상체에게 투여될 수 있다. 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab는 자궁경부암, 예컨대 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암을 갖는 환자에게 투여될 수 있다.

[0102] 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 작용제, 예를 들어 니볼루맵과 조합되어 하기 유형의 대상체: (i) 선행 백금 이중-기반 화학요법 동안 또는 그 후에 진행성 또는 재발성 질환을 갖고, 이어서 후속 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법 동안 또는 그 후에 진행성 또는 재발성 질환 (RECIST v1.1에 따름)을 갖는 NSCLC 대상체 (ii) 백금 이중-기반 화학요법 동안 또는 그 후에 진행성 또는 재발성 질환을 갖고 선행 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법은 받지 않은 NSCLC 대상체, 및 (iii) 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암에 투여될 수 있다.

[0103] 치료, 예를 들어 단독요법은 최대 3개의 8-주 치료 사이클로 이루어질 수 있고, 여기서 예를 들어 각각의 치료 사이클은 치료 사이클의 제1일, 제15일, 제29일, 및 제43일에 2주마다 투여되는 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab의 4회 용량을 포함한다. 조합 치료의 경우에, 각각의 치료 사이클은 치료 사이클의 제1일, 제15일, 제29일, 및 제43일에 투여되는 4회 용량의 항-PD-1 또는 항-PD-L1 작용제, 예를 들어 니볼루맵과 조합된 4회 용량의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab (제1일, 제15일, 제29일 및 제43일에 투여됨)를 포함할 수 있다. 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 작용제가 주어지는 경우에, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 작용제가 먼저 주어지고, 이어서 항-PD-1 또는 항-PD-L1 작용제의 주입을 완료하고 적어도 30분 (예를 들어, 30분 내지 3, 4, 또는 5시간) 후에 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab가 주어질 수 있다.

[0104] 진행 중인 질환이 제어된 (완전 완화 (CR), 부분 완화 (PR) 또는 안정 질환 (SD) 또는 미확인 진행성 질환 (PD)) 대략 24주 (예를 들어, 6개월)의 치료가 완료된 대상체에게 초기 24주를 넘어 추가의 3개 사이클의 단독 요법 또는 조합 요법을 제공할 수 있다.

[0105] 암은 방사선학적 (예를 들어, 종양 스캔) 및 임상적 종양 평가에 의해, 예를 들어 12주마다 또는 6개월마다 모

니터링될 수 있다.

- [0106] 단독요법으로서 또는 조합 요법의 일부로서 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab를 제공받은 환자는 화학요법-후 NSCLC 또는 진행성/전이성 자궁경부암을 가질 수 있다.
- [0107] 각각의 치료 사이클 후에, 대상체를 단독요법 또는 조합 요법으로서 추가의 사이클의 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab로 치료하는 것에 대한 결정은 종양 평가를 기초로 할 수 있다 (예를 들어, 평가는 각각의 사이클의 제49일 내지 제56일에 수행되고 다음 사이클의 제1 용량 전에 완료됨). 종양 진행 또는 반응 종점은 고형 종양에 대한 RECIST v1.1 기준을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0108] NSCLC를 갖는 대상체가 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab로 단독요법 또는 조합 요법으로 치료되는 특정 실시양태에서, 대상체는 백금 이중-기반 화학요법 동안 또는 그 후에 진행성 또는 재발성 질환을 갖고/거나; 비편평 조직학을 갖는 대상체는 공지된 EGFR 및 ALK 상태를 갖고/거나; 활성화 EGFR 돌연변이를 갖는 대상체는 EGFR 티로신 키나제 억제제를 제공받았고/거나; ALK 전위를 갖는 대상체는 ALK 억제제를 제공받았다.
- [0109] 고형 종양, 예를 들어, 진행성 고형 종양, 예컨대 자궁경부암을 갖는 대상체가 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab로 단독요법 또는 조합 요법으로 치료되는 특정 실시양태에서, 대상체는 문서화된 질환 진행을 갖는 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암을 갖고/거나; 대상체는 편평, 선편평 또는 선암종 조직학을 갖고/거나; 대상체는 지속성, 재발성 또는 전이성 질환에 대해 1종의 선행 전신 화학 요법 (예를 들어 파클리탁셀/시스플라틴, 파클리탁셀/시스플라틴/베바시주맵)을 받았고/거나; 대상체는 1차 방사선과 공동으로 투여된 화학요법 (예를 들어 매주 시스플라틴), 방사선 요법의 완료 후에 주어진 보조 화학요법 또는 공동 화학요법 및 방사선 요법 (예를 들어 최대 4개 사이클 동안의 파클리탁셀 및 카르보플라틴)을 받았고/거나; 대상체는 HPV 양성 또는 음성이고/거나; 대상체는 ECOG 수행 상태 ≤ 1 을 갖고/거나; 대상체는 고형 종양에 대한 RECIST v1.1에 의해 정의된 바와 같은 측정가능한 질환을 갖는 적어도 1개의 병변을 갖고/거나 병변(들)은 명백한 진행이 입증되었고 정확하게 측정될 수 있고/거나; 대상체는 체크포인트 경로 억제를 특이적으로 표적화하는 임의의 작용제 (예컨대 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PDL-2, 항-LAG-3, 항CTLA-4 항체)에 의한 요법에 이전에 노출되었고, 바람직하게는 마지막 치료로부터 4주 초과 임의의 시간의 휴약 기간을 가졌고/거나; 대상체는 선행 등급 1 내지 2의 체크포인트 요법-관련 면역-매개 유해 사건을 경험하였고, 대상체는 모든 관련 임상 증상의 해소, 신체 검사상 비정상적 발견, 및/또는 연관된 실험실 이상에 의해 문서화된 바와 같이, 보충에 의해 치료된 내분비병증 외에, 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어, Ab 요법의 개시 시점에 이들 사건으로부터의 회복이 확인될 수 있거나 또는 확인되지 않을 수 있고/거나; 대상체는 선행 $\geq$ 등급 3 체크포인트 요법-관련 면역 유해 사건을 갖고/거나; 대상체는 T-세포 공동-자극 경로를 특이적으로 표적화하는 임의의 작용제, 예컨대 항-CD137, 항-OX40 항체에 의한 선행 요법을 받았고, 바람직하게는 마지막 치료로부터 4주 초과 임의의 시간의 휴약 기간을 가졌고/거나; 대상체는 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어, Ab 요법의 제1 용량의, 예를 들어, 적어도 2주 전에 완료된 선행 완화적 방사선요법을 받았고/거나; 대상체는 기준선에서 증후성 종양 병변을 갖고/거나; 대상체는 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어, Ab 요법의 제1 용량의 4주 내에 완화적 방사선요법을 받았고/거나; 대상체는 하기에 의해 정의된 바와 같은 고형 종양 조직학을 갖는 대상체에 대한 충분한 기관 기능을 갖는다: 1) WBC $\geq 2000/\mu\text{L}$ (제1 투여의 4주 내 임의의 성장 인자에서 안정적); 2) 호중구 $\geq 1500/\mu\text{L}$ (제1 투여의 4주 내 임의의 성장 인자에서 안정적); 3) 혈소판 $\geq 100 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (이러한 수준을 달성하기 위한 수혈은 제1 투여의 2주 내에는 허용되지 않음); 4) 헤모글로빈 $\geq 8.5 \text{ g/dL}$; 5) ALT 및 AST $\leq 3 \times \text{ULN}$; 6) 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (정상 직접 빌리루빈을 가져야 하는 Gilbert 증후군을 갖는 대상체 제외); 7) 정상 갑상선 기능, 준임상 갑상선기능저하증 (TSH $< 10 \text{ mIU/mL}$) 또는 적절한 갑상선 보충 하에 제어된 갑상선기능저하증; 8) 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 또는 크레아티닌 클리어런스 (CrCl) $\geq 40 \text{ mL/분}$ (하기 콕크로프트-가울트 식을 사용하여 측정됨): 여성 CrCl = $(140 - \text{연령 (세)}) \times \text{체중 (kg)} \times 0.85 / 72 \times \text{혈청 크레아티닌 (mg/dL)}$ 남성 CrCl = $(140 - \text{연령 (세)}) \times \text{체중 (kg)} \times 1.00 / 72 \times \text{혈청 크레아티닌 (mg/dL)}$.
- [0110] 본원에 기재된 치료를 받는 환자는 실시예 1에 제시된 포함 기준 중 하나 이상을 갖거나, 또는 실시예 1에 제시된 배제 기준 중 하나 이상을 갖지 않는 환자일 수 있다.
- [0111] 고형 종양, 예를 들어, 진행성 고형 종양, 예컨대 자궁경부암을 갖는 대상체가 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab로 단독요법 또는 조합 요법으로 치료되는 특정 실시양태에서, 대상체가 제어된 뇌 전이를 갖는 것 (즉, 방사선 및/또는 외과적 치료 후 적어도 4주 (또는 어떠한 개입도 임상적으로 표시되지 않은 경우 4주 관찰) 동안 방사선촬영상 진행 부재, 및 적어도 2주 동안 스테로이드 휴약, 및 신규 또는 진행성 신경계 징후 및 증상 부재)을 제외하고, 대상체는 어떠한 공지되거나 의심되는 중추 신경계 (CNS) 전이, 비치료된 CNS 전이도 갖지

않거나, 또는 질환의 유일한 부위로서 CNS를 갖고; 대상체는 어떠한 공지된 암종성 수막염도 갖지 않는다.

[0112] 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 Ab를 사용한 치료 방법은 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab를 대상체의 1개 이상의 종양, 예를 들어 고형 종양 내로 투여하는 것을 포함한다. 종양 내로의 투여는 종양 내로의 주사를 통해 이루어질 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-GITR 작용제, 예를 들어 Ab는 비경구 (예를 들어, 정맥내 또는 피하) 및 직접 1개 이상의 종양 내 (즉, 종양내)의 둘 다로 투여된다. Ab를 투여하는 경우 본원에 언급된 용량 중 임의의 것이 종양내 투여를 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 본원에 기재된 용량의 절반은 비경구로 투여되고, 용량의 절반은 종양내로 투여된다. 특정 실시양태에서, 0.01-10 mg의 항-GITR 작용제, 예를 들어 Ab가 대상체에서 종양 내로 단일 용량으로서, 또는 대안적으로 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 1개월 1회, 예를 들어 종양 수축이 일어날 때까지 투여된다. 예를 들어, 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 7 mg 또는 10 mg의 항-GITR 작용제, 예를 들어 Ab가 종양 내로 단일 용량으로서, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 1개월 1회, 예를 들어 종양 수축이 일어날 때까지 투여된다. 특정 실시양태에서, 보다 적은 양의 작용제, 예를 들어 Ab가 예를 들어 1 µg, 3 µg, 5 µg, 10 µg, 25 µg, 50 µg, 또는 100 µg으로 투여될 수 있다.

[0113] 항-PD-1 또는 PD-L1 길항제 Ab는 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab와 함께 대상체 내의 1개 이상의 종양 내로 공-투여될 수 있다. 항-PD-1 또는 PD-L1 Ab는 항-GITR 작용제, 예를 들어 Ab의 투여와 동시에, 그 전에, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-PD-1 또는 PD-L1 Ab는 항-GITR 작용제, 예를 들어 Ab가 종양 내로 주사되는 것과 동시에 종양 내로 주사될 수 있다. 특정 실시양태에서, 2종의 작용제는 종양 내로의 투여 전에 공동-제제화된다. 특정 실시양태에서, 1종의 작용제는 비경구로 투여되고, 1종의 작용제는 1개 이상의 종양 내로 직접 투여된다. 예를 들어, 항-PD-1 작용제, 예를 들어 Ab, 또는 PD-L1 작용제, 예를 들어 Ab는 비경구로 투여되고, 항-GITR 작용제, 예를 들어 Ab는 종양내로 투여된다.

[0114] 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab 단독 또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 Ab, 예를 들어 니볼루맙과의 조합물의 항종양 활성은, 위약으로 치료된 대상체에 비해 전체 생존의 증가, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 24개월 또는 그 초과에 의해 증명될 수 있다. 치료 효능은 객관적 반응률 (ORR)의 측정에 의해 결정될 수 있다. ORR 및 클로피 및 피어슨 방법에 의한 상응하는 양측 정확 95% 정확 신뢰 구간이 결정될 수 있다. 반응의 중앙 지속기간 및 상응하는 양측 95% 신뢰 구간이 결정될 수 있다. 반응 지속기간은 카플란-마이어 방법을 사용하여 분석될 수 있다. 대상체가 24주까지 무진행으로 유지되거나 생존할 확률인 무진행 생존율 (PFSR)은 카플란-마이어 방법론에 의해 추정될 수 있다. 상응하는 90% 신뢰 구간은 그린우드 식에 기초하여 유도될 수 있다. 전체 생존은 카플란-마이어 방법을 사용하여 플롯팅될 수 있다.

[0115] GITR 효능제 작용제

[0116] GITR 효능제 작용제는 GITR 및 GITRL 사이의 상호작용으로부터 정상적으로 생성되는 활성을 증진시키는 작용제이다. 특정 실시양태에서, GITR 효능제 작용제는 항체 또는 그의 변이체, 예컨대 그의 다량체, 또는 단일쇄 또는 항원 결합 단편 또는 이중특이적 작용제이다. 특정 실시양태에서, GITR 효능제 작용제는 인간 GITRL 또는 그의 변이체, 예컨대 그의 단편, 융합 단백질 (GITRL의 전장 또는 GITR 결합 단편 포함), 또는 GITRL의 전장 또는 GITR 결합 단편의 다량체이다. 예시적인 GITR 효능제 작용제는 하기 항체 또는 그의 다량체 또는 GITRL 기반 분자를 포함한다:

[0117] TRX518; MK-4166; MK-1248; Medi 1873; AMG 228; LKZ-145; GWN-323; INCAGN01876; iNBRX-110 (FPA-154); CK-302; OMP-336B11; 레게네론/사노피 항-GITR 항체; HERA-GITR-리간드; 또는 그의 각각이 본원에 참조로 구체적으로 포함되는 하기 공보: WO06/105021; WO2011/028683; JP2008278814; US20140072566; US20140072565; US20140065152; WO2015/031667; WO/2015/116178; WO2015/184099; WO/2016/054638; WO2016/057841; WO2016/057846; CN105669867; WO/2016/126781; WO/2017/015623; WO/2017/025610; WO/2017/068185; 및 WO/2017/068186 중 어느 하나에 기재된 GITR 효능제 작용제.

[0118] 항-GITR Ab

[0119] 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 항-GITR 효능제 Ab는 GITR에 특이적으로 결합하고 목적하는 기능적 특성, 예를 들어 인간 GITR에 대한 고친화도 결합 및 항원-특이적 T 세포 반응을 자극하는 능력을 갖는 모노클로날 항체, 특히 인간 모노클로날 항체일 수 있다. 이러한 Ab의 항원 결합 단편이 또한 사용될 수 있다.

[0120] 한 측면에서, GITR에 결합하는 항-GITR 효능제 Ab 또는 그의 항원 결합 부분은 하기 특성 중 적어도 하나를 나타낼 수 있다:

- [0121] (a) 가용성 인간 GITR에 결합함;
- [0122] (b) 막 결합된 인간 GITR에 결합함;
- [0123] (c) 막 결합된 시노물구스 GITR에 결합함;
- [0124] (d) T 세포 활성화, 예를 들어 항원 특이적 T 세포 활성화를 유도하거나 증진시킴;
- [0125] (e) GITR 리간드가 3A9-hGITR 세포 상의 GITR에 결합하는 것을 억제함;
- [0126] (f) GITR 리간드가 활성화된 T 세포 상의 GITR에 결합하는 것을 최대한 부분적으로 억제함;
- [0127] (g) 성숙 인간 GITR 상의 입체형태적 에피토프 (서열식별번호: 4)에 결합함;
- [0128] (h) O-연결되고 N-글리코실화된 및 비글리코실화된 인간 GITR 둘 다에 결합함;
- [0129] (i) Fc 수용체에 대한 결합의 부재 하에 효능제 활성을 갖지만, Fc 수용체에 대한 결합은 효능제 활성을 추가로 증진시킴; 및
- [0130] (j) 인간 GITR에의 결합에 대해 항체 28F3, 3C3-1, 3C3-2, 2G6, 8A6, 9G7-1, 9G7-2, 14E3, 19H8-1, 19H8-2, 19D3, 18E10, 및 6G10 중 1종 이상과 어느 하나의 방향 또는 둘 다의 방향으로 경쟁함.
- [0131] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 항종양 면역 반응, 예를 들어 항원-특이적 T 세포 반응을 자극한다. 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 GITR-발현 T 세포에서 시토카인 생산 (예를 들어, IL-2 및/또는 IFN- γ)을 증가시키고/거나 T 세포 증식을 증가시킨다.
- [0132] 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 Fc 수용체에 결합하지 않는다. 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 1종 이상의 Fc γ R, 예를 들어 활성화 또는 억제 Fc γ R에 결합한다.
- [0133] 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 비아코어에 의해 측정 시 100 nM 이하의 K_D 로 가용성 인간 GITR에 결합하고/거나, 스캐차드에 의해 측정 시 10 nM 이하의 K_D 로 막 결합된 인간 GITR에 결합하고/거나, FACS에 의해 측정 시 1 nM 이하의 EC_{50} 으로 막 결합된 인간 GITR에 결합하고/거나, FACS에 의해 측정 시 10 nM 이하의 EC_{50} 으로 막 결합된 시노물구스 GITR에 결합하고/거나, 다가 가교를 필요로 하지 않으면서 T 세포, 예를 들어 T_{eff} 세포 활성화를 유도 또는 증진시키고/거나, FACS에 의해 측정 시 1 μ g/mL 이하의 EC_{50} 으로 GITR 리간드가 GITR에 결합하는 것을 억제하고/거나, 성숙 인간 GITR (서열식별번호: 4)의 영역 PTGGPGCGPGRLLLTGT (서열식별번호: 217) 및 CRDYPGEE (서열식별번호: 218) 내에 결합한다.
- [0134] GITR에 특이적으로 결합하고, 하기로부터 선택된 가변 중쇄 및 가변 경쇄 쌍으로 3개의 가변 중쇄 CDR 및 3개의 가변 경쇄 CDR을 포함하는, 단리된 항-GITR 효능제 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된 다:
- [0135] (a) 서열식별번호: 13 및 14;
- [0136] (b) 서열식별번호: 26 및 27;
- [0137] (c) 서열식별번호: 39 및 40;
- [0138] (d) 서열식별번호: 52 및 53;
- [0139] (e) 서열식별번호: 52 및 54;
- [0140] (f) 서열식별번호: 71 및 72;
- [0141] (g) 서열식별번호: 84 및 85;
- [0142] (h) 서열식별번호: 97 및 98;
- [0143] (i) 서열식별번호: 97 및 99;
- [0144] (j) 서열식별번호: 115 및 116;

- [0145] (k) 서열식별번호: 128 및 129;
- [0146] (l) 서열식별번호: 128 및 130; 및
- [0147] (m) 서열식별번호: 335 및 336.
- [0148] GITR에 결합하고 하기를 포함하는 단리된 항-GITR 효능제 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다:
- [0149] (a) 각각 서열식별번호: 20, 21, 및 22를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 23, 24, 및 25를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0150] (b) 각각 서열식별번호: 33, 34, 및 35를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 36, 37, 및 38을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0151] (c) 각각 서열식별번호: 46, 47, 및 48을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 49, 50, 및 51을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0152] (d) 각각 서열식별번호: 62, 63, 및 64를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 65, 66, 및 67을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0153] (e) 각각 서열식별번호: 62, 63, 및 64를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 68, 69, 및 70을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0154] (f) 각각 서열식별번호: 78, 79, 및 80을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 81, 82, 및 83을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0155] (g) 각각 서열식별번호: 91, 92, 및 93을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 94, 95, 및 96을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0156] (h) 각각 서열식별번호: 106, 107, 및 108을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 109, 110, 및 111을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0157] (i) 각각 서열식별번호: 106, 107, 및 108을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 112, 113, 및 114를 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0158] (j) 각각 서열식별번호: 122, 123, 및 124를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 125, 126, 및 127을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0159] (k) 각각 서열식별번호: 138, 139, 및 140을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 141, 142, 및 143을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열;
- [0160] (l) 각각 서열식별번호: 138, 139, 및 140을 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 144, 145, 및 146을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열; 또는
- [0161] (m) 각각 서열식별번호: 342, 343, 및 344를 포함하는 중쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열, 및/또는 각각 서열식별번호: 345, 346, 및 347을 포함하는 경쇄 CDR1, CDR2, 및 CDR3 서열.
- [0162] GITR에 결합하고, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 13, 26, 39, 52, 71, 84, 97, 115, 128, 및 335로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-GITR 효능제 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.
- [0163] GITR에 결합하고, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 14, 27, 40, 53, 54, 72, 85, 98, 99, 116, 129, 130, 및 336으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-GITR 효능제 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다.
- [0164] GITR에 결합하고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 85% 동일한, 예를 들어 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 단리된 항-GITR 효능제 항체, 예를 들어, 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다:

- [0165] (a) 각각 서열식별번호: 13 및 14;
- [0166] (b) 각각 서열식별번호: 26 및 27;
- [0167] (c) 각각 서열식별번호: 39 및 40;
- [0168] (d) 각각 서열식별번호: 52 및 53;
- [0169] (e) 각각 서열식별번호: 52 및 54;
- [0170] (f) 각각 서열식별번호: 71 및 72;
- [0171] (g) 각각 서열식별번호: 84 및 85;
- [0172] (h) 각각 서열식별번호: 97 및 98;
- [0173] (i) 각각 서열식별번호: 97 및 99;
- [0174] (j) 각각 서열식별번호: 115 및 116;
- [0175] (k) 각각 서열식별번호: 128 및 129;
- [0176] (l) 각각 서열식별번호: 128 및 130; 및
- [0177] (m) 각각 서열식별번호: 335 및 336.
- [0178] GITR에 결합하고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 99%, 또는 100% 동일한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는 단리된 항-GITR 효능제 항체, 예를 들어, 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분이 본원에 제공된다:
- [0179] (a) 각각 서열식별번호: 15 및 16;
- [0180] (b) 각각 서열식별번호: 17 및 19;
- [0181] (c) 각각 서열식별번호: 18 및 19;
- [0182] (d) 각각 서열식별번호: 28 및 29;
- [0183] (e) 각각 서열식별번호: 30 및 32;
- [0184] (f) 각각 서열식별번호: 31 및 32;
- [0185] (g) 각각 서열식별번호: 41 및 42;
- [0186] (h) 각각 서열식별번호: 43 및 45;
- [0187] (i) 각각 서열식별번호: 44 및 45;
- [0188] (j) 각각 서열식별번호: 55 및 56;
- [0189] (k) 각각 서열식별번호: 55 및 57;
- [0190] (l) 각각 서열식별번호: 58 및 60;
- [0191] (m) 각각 서열식별번호: 59 및 60;
- [0192] (n) 각각 서열식별번호: 58 및 61;
- [0193] (o) 각각 서열식별번호: 59 및 61;
- [0194] (p) 각각 서열식별번호: 73 및 74;
- [0195] (q) 각각 서열식별번호: 75 및 77;
- [0196] (r) 각각 서열식별번호: 76 및 77;
- [0197] (s) 각각 서열식별번호: 86 및 87;
- [0198] (t) 각각 서열식별번호: 88 및 90;

- [0199] (u) 각각 서열식별번호: 89 및 90;
- [0200] (v) 각각 서열식별번호: 102 및 104;
- [0201] (w) 각각 서열식별번호: 103 및 104;
- [0202] (x) 각각 서열식별번호: 100 및 101;
- [0203] (y) 각각 서열식별번호: 100 및 371;
- [0204] (z) 각각 서열식별번호: 102 및 105;
- [0205] (za) 각각 서열식별번호: 103 및 105;
- [0206] (zb) 각각 서열식별번호: 117 및 118;
- [0207] (zc) 각각 서열식별번호: 119 및 121;
- [0208] (zd) 각각 서열식별번호: 120 및 121;
- [0209] (ze) 각각 서열식별번호: 131 및 132;
- [0210] (zf) 각각 서열식별번호: 134 및 136;
- [0211] (zg) 각각 서열식별번호: 135 및 136;
- [0212] (zh) 각각 서열식별번호: 131 및 133;
- [0213] (zi) 각각 서열식별번호: 134 및 137;
- [0214] (zj) 각각 서열식별번호: 135 및 137
- [0215] (zk) 각각 서열식별번호: 337 및 338;
- [0216] (zl) 각각 서열식별번호: 339 및 341; 및
- [0217] (zm) 각각 서열식별번호: 340 및 341.
- [0218] 또한, 28F3, 3C3-1, 3C3-2, 2G6, 8A6, 9G7-1, 9G7-2, 14E3, 19H8-1, 19H8-2, 19D3, 18E10, 및/또는 6G10의 상응하는 CDR과 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 또는 1-5개의 아미노산 변화 (즉, 아미노산 치환, 부가 또는 결실)에서 상이한 VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3, VLCDR1, VLCDR2, 및/또는 VLCDR3을 포함하는 항-GITR 효능제 항체가 제공된다. 특정 실시양태에서, 항-GITR 항체는 28F3, 3C3-1, 3C3-2, 2G6, 8A6, 9G7-1, 9G7-2, 14E3, 19H8-1, 19H8-2, 19D3, 18E10, 및/또는 6G10 내 상응하는 서열에 비해 CDR 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 각각에서 1-5개의 아미노산 변화를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-GITR 항체는 28F3, 3C3-1, 3C3-2, 2G6, 8A6, 9G7-1, 9G7-2, 14E3, 19H8-1, 19H8-2, 19D3, 18E10, 및/또는 6G10 내 CDR에 비해 모든 CDR에 걸쳐 총 1-5개의 아미노산 변화를 포함한다.
- [0219] 특정 실시양태에서, 항-GITR 항체는 28F3의 것으로 이루어진 VH 및 VL CDR을 포함하며, 여기서 1개 이상의 CDR에서 아미노산 중 1개 이상은 본원에 개시된 다른 항-GITR 효능제 항체 중 하나의 것이다.
- [0220] 예를 들어, 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체는 SYGMH (서열식별번호: 20)에 비해 1개 이상의 아미노산 변형을 포함하는 VHCDR1을 포함하고, 예를 들어 하기 측정성 서열 중 하나를 포함할 수 있다:
- [0221] SYGXH (서열식별번호: 372), 여기서 X는 임의의 아미노산, 예를 들어, M 또는 F임;
- [0222] X_1YGX_2H , 여기서 X_1 은 임의의 아미노산, 예를 들어, S, N 또는 D이고; X_2 는 임의의 아미노산, 예를 들어, M 또는 F임; 및
- [0223] $X_1YGX_2X_3$, 여기서 X_1 은 임의의 아미노산, 예를 들어, S, N 또는 D이고; X_2 는 임의의 아미노산, 예를 들어, M 또는 F이고, X_3 은 임의의 아미노산, 예를 들어, H 또는 Q임.
- [0224] 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체는 VIWYEGSNKYADSVKG (서열식별번호: 21)에 비해 1개 이상의 아미노산 변형을 포함하는 VHCDR2를 포함하고, 하기 측정성 서열 중 하나를 포함할 수 있다:
- [0225] VIWYX₁GSNKX₂YADSVKG (서열식별번호: 373), 여기서 X_1 은 임의의 아미노산, 예를 들어, E 또는 A이고; X_2 는 임의

의 아미노산, 예를 들어, Y 또는 F임; 및

- [0226] VIWYX₁GSNKX₂YX₃DSVKG (서열식별번호: 374), 여기서 X₁은 임의의 아미노산, 예를 들어, E, A, G 또는 D이고; X₂는 임의의 아미노산, 예를 들어, Y 또는 F이고; X₃은 임의의 아미노산, 예를 들어, A 또는 V임.
- [0227] 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체는 GGSMVRGDYYYGMDV(서열식별번호: 22)에 비해 1개 이상의 아미노산 변형을 포함하는 VHCDR3을 포함하고, 예를 들어 하기 축중성 서열 중 하나를 포함할 수 있다:
- [0228] GGSX₁VRGDYYYGMDV (서열식별번호: 375), 여기서 X₁은 임의의 아미노산, 예를 들어, M 또는 V, L, I 또는 A임.
- [0229] GGSX₁VRGX₂YYYGMDV (서열식별번호: 376), 여기서 X₁은 임의의 아미노산, 예를 들어, M 또는 V, L, I 또는 A이고; X₂는 임의의 아미노산, 예를 들어, D 또는 E임. X₁ 및 X₂의 특정한 조합이 실시예에 제시된다.
- [0230] GG (6-7aa) MDVWYYX₁MDVW (서열식별번호: 377), 여기서 X₁은 임의의 아미노산, 예를 들어, G, S 또는 V임. 특정 실시양태에서, 6-7개의 아미노산은 본원에 개시된 항-GITR 항체의 VHCDR3 서열 내 그 위치에서의 아미노산에 상응한다.
- [0231] 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체는 RASQGISSALA (서열식별번호: 23)에 비해 1개 이상의 아미노산 변형을 포함하는 VLCDR1을 포함하고, 예를 들어 하기 축중성 서열 중 하나를 포함할 수 있다:
- [0232] RASQGISSXLA (서열식별번호: 378), 여기서 X는 임의의 아미노산, 예를 들어, A 또는 W (또는 A, W 또는 Y)임; 및
- [0233] RASQG (2-3 aa) SX₁LA (서열식별번호: 379), 여기서 X₁은 임의의 아미노산, 예를 들어, W, Y 또는 A이고, 2-3개의 아미노산은 임의의 아미노산, 예를 들어, GI, SVS 또는 SVT임.
- [0234] 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체는 DASSLES (서열식별번호: 24)에 비해 1개 이상의 아미노산 변형을 포함하는 VLCDR2를 포함하고, 예를 들어 하기 축중성 서열 중 하나를 포함할 수 있다:
- [0235] DASSLXS (서열식별번호: 380), 여기서 X는 임의의 아미노산, 예를 들어, E 또는 Q임; 및
- [0236] X₁ASSX₂X₃X₄, 여기서 X₁은 임의의 아미노산, 예를 들어, A, D 또는 G이고; X₂는 임의의 아미노산, 예를 들어, L 또는 R이고; X₃은 임의의 아미노산, 예를 들어, Q, E 또는 A이고; X₄는 임의의 아미노산, 예를 들어, S 또는 T임.
- [0237] 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체는 QQFNSYPYT (서열식별번호: 25)에 비해 1개 이상의 아미노산 변형을 포함하는 VLCDR3을 포함하고, 예를 들어 하기 축중성 서열 중 하나를 포함할 수 있다:
- [0238] QQXNSYPYT (서열식별번호: 381), 여기서 X는 임의의 아미노산, 예를 들어, F 또는 Y임; 및
- [0239] QQX₁X₂SX₃PX₄T (서열식별번호: 382), 여기서 X₁은 임의의 아미노산, 예를 들어, F 또는 Y이고; X₂는 임의의 아미노산, 예를 들어, N 또는 G이고; X₃은 임의의 아미노산, 예를 들어, Y 또는 S이고; X₄는 임의의 아미노산, 예를 들어, Y, W, I, P 또는 Q임.
- [0240] 특정 실시양태에서, 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 (a) 28F3, 19D3, 18E10, 3C3-1, 3C3-2, 2G6, 9G7-1, 9G7-2, 14E3, 19H8-1, 19H8-2 및/또는 6G10과 GITR 상의 동일한 에피토프에 결합하고/거나, (b) 28F3, 19D3, 18E10, 3C3-1, 3C3-2, 2G6, 9G7-1, 9G7-2, 14E3, 19H8-1, 19H8-2, 및/또는 6G10이 활성화된 T 세포 상의 GITR에 결합하는 것을, 예를 들어 FACS에 의해 측정 시, 적어도 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%만큼 억제한다.
- [0241] 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 성숙 인간 GITR (서열식별번호: 4)의 영역 PTGGPGCGPGRLLLTGT (서열식별번호: 217) 및 CRDYPGEE (서열식별번호: 218) 내에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 인간 및 시노몰구스 GITR 둘 다에 결합한다.
- [0242] 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 항체, 또는 그의 변이체이다. 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 무이펙터 IgG1 Fc, 예를 들어 하기 돌연변이: L234A, L235E, G237A, A330S 및 P331S를 갖는 무이펙터 IgG1 Fc를 포함한다. 특정 실

시양태에서, 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원-결합 부분은, 예를 들어 야생형 IgG1 Fc에 비해, 활성화 Fc γ R에 결합하거나 또는 그에 대해 증진된 결합을 갖는 Fc를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 CDR 영역 내의 메티오닌 잔기는 산화를 겪지 않는 아미노산 잔기로 치환된다. 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 또는 인간화 항체이다.

[0243] 항-GITR 효능제 항체 또는 그의 항원 결합 부분은 IgG2 힌지 및 IgG2 이소형의 것이 아닌 CH1, CH2 및 CH3 중 적어도 1개를 포함하는 변형된 중쇄 불변 영역을 포함할 수 있고, 여기서 항-GITR 효능제 항체는 비-IgG2 힌지를 갖는 것을 제외하고는 동일한 항-GITR 항체에 비해 증진된 효능제 활성을 갖는다.

[0244] 특정 실시양태에서, 변형된 중쇄 불변 영역은 서열식별번호: 223-226 및 283-290으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 또는 서열식별번호: 223-226 및 283-290의 아미노산 서열과 최대 5개의 아미노산이 상이하거나 또는 이들과 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0245] 특정 실시양태에서, 중쇄는 서열식별번호: 15, 17, 18, 28, 30, 31, 41, 43, 44, 55, 58, 59, 73, 75, 76, 86, 88, 89, 100, 102, 103, 117, 119, 120, 131, 134, 135, 227-275, 337, 339, 340, 348-352, 361, 및 362로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 15, 17, 18, 28, 30, 31, 41, 43, 44, 55, 58, 59, 73, 75, 76, 86, 88, 89, 100, 102, 103, 117, 119, 120, 131, 134, 135, 227-275, 337, 339, 340, 348-352, 361, 및 362의 아미노산 서열과 최대 10개의 아미노산이 상이하거나 또는 그와 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 중쇄를 포함한다.

[0246] 특정 실시양태에서, 경쇄는 서열식별번호: 16, 19, 29, 32, 42, 45, 56, 57, 60, 61, 74, 87, 90, 101, 104, 105, 118, 121, 132, 133, 136, 137, 338, 341, 및 371로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 서열식별번호: 16, 19, 29, 32, 42, 45, 56, 57, 60, 61, 74, 87, 90, 101, 104, 105, 118, 121, 132, 133, 136, 137, 338, 341, 및 371의 아미노산 서열과 최대 10개의 아미노산이 상이하거나 또는 그와 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 경쇄를 포함한다.

[0247] Ab 서열과 관련하여 % 동일성 또는 아미노산 치환을 언급할 때, 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다.

[0248] 본원에 기재된 바와 같이 투여될 수 있는 다른 항-GITR 효능제 항체는 (i) 예를 들어 W02006/105021 및 문헌 [Schaer et al. Curr Opin Immunol. (2012) Apr; 24(2): 217-224]에 기재된 바와 같은 TRX-518 또는 6C8; (ii) W02011/028683에 기재된 항-GITR 항체, 예를 들어, MK4166; JP2008278814에 기재된 항-GITR 항체; 또는 W02015/031667에 기재된 항-GITR 항체의 CDR 서열, VH 및 VL 쇄 또는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다.

[0249] 다른 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체는 TRX518, MK4166, MK-1248 또는 W02015/031667에 기재된 항-GITR 항체와 교차-경쟁하는 항체이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 경우 항-GITR 항체는 TRX518, MK4166 또는 W02015/031667에 기재된 항-GITR 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 항체는 TRX518, MK4166, MK-1248, 또는 W02015/031667에 기재된 항-GITR 항체의 6개의 CDR을 포함한다.

[0250] 본원에 기재된 항-GITR Ab 또는 다른 Ab의 중쇄는 C-말단 리신 (K)을 포함할 수 있거나 또는 포함하지 않을 수 있는데, 이는 이러한 아미노산이 빈번하게 절단되기 때문이다.

[0251] 항-PD-1 및 항-PD-L1 Ab

[0252] 항-GITR 효능제 항체는 항-PD1 항체 또는 항-PD-L1 항체와 함께 투여될 수 있다. PD-1은 활성화된 T 및 B 세포에 의해 발현되는 주요 면역 체크포인트 수용체이고 면역억제를 매개한다. PD-1은 CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1, 및 BTLA를 포함하는 CD28 패밀리의 수용체의 구성원이다. 항원-제시 세포 뿐만 아니라 많은 인간 암에서 발현되는 PD-1에 대한 2종의 세포 표면 당단백질 리간드인 프로그램화된 사멸 리간드-1 (PD-L1) 및 프로그램화된 사멸 리간드-2 (PD-L2)가 확인되었으며, 이는 PD-1에 결합 시 T 세포 활성화 및 시토카인 분비를 하향 조절하는 것으로 밝혀졌다. PD-1/PD-L1 상호작용의 억제는 전임상 모델에서 강력한 항종양 활성을 매개한다.

[0253] 고친화도로 PD-1에 특이적으로 결합하는 HuMAb가 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,779,105에 개시되어 있다. 다른 항-PD-1 mAb는, 예를 들어 미국 특허 번호 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509, 및 PCT 공개 번호 WO 2012/145493에 기재되어 있다. 미국 특허 번호 8,008,449에 개시된 항-PD-1 HuMAb 각각은 하기 특징 중 하나 이상을 나타내는 것으로 입증되었다: (a) 비아코어 바이오센서 시스템을 사용한 표면 플라즈몬 공명에 의

해 결정 시, 1×10^{-7} M 이하의 K_D 로 인간 PD-1에 결합함; (b) 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS에는 실질적으로 결합하지 않음; (c) 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시킴; (d) MLR 검정에서 인터페론- γ 생산을 증가시킴; (e) MLR 검정에서 IL-2 분비를 증가시킴; (f) 인간 PD-1 및 시노물구스 원숭이 PD-1에 결합함; (g) PD-L1 및/또는 PD-L2의 PD-1에 대한 결합을 억제함; (h) 항원-특이적 기억 반응을 자극함; (i) Ab 반응을 자극함; 및 (j) 생체내 종양 세포 성장을 억제함. 본 발명에 유용한 항-PD-1 Ab는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 상기 특징 중 적어도 1개, 바람직하게는 적어도 5개를 나타내는 mAb를 포함한다.

[0254] 한 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 니볼루맵이다. 니볼루맵 (또한 "옵디보(OPDIVO)®"로도 공지됨; 이전에 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 또는 ONO-4538로 지정됨)은, PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 막음으로써 항종양 T-세포 기능의 하향-조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 체크포인트 억제제 Ab이다 (미국 특허 번호 8,008,449; Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56). 니볼루맵은 또한 BMS-936558, MDX-1106 ONO-4538, 또는 그의 CAS 등록 번호 946414-94-4로 지칭될 수 있고, 그 전문이 모든 목적상 본원에 참조로 포함되는 WO 2006/121168에 항체 5C4로서 개시되어 있다. 니볼루맵은 PD1에 특이적으로 결합하고, 서열식별번호: 397로서 제공된 경쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 395로서 제공된 중쇄 가변 영역을 포함하는 인간 모노클로날 항체이다. 니볼루맵은 또한 서열식별번호: 397의 아미노산 24-34를 갖는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 397의 아미노산 50-56을 갖는 경쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 397의 아미노산 89-97을 갖는 경쇄 CDR3을 포함하고; 서열식별번호: 395의 아미노산 31-35를 갖는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 395의 아미노산 50-66을 갖는 중쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 395의 아미노산 99-102를 갖는 중쇄 CDR3을 포함하는 항체로서 기재될 수 있다. BMS-936558의 제약 조성물은 BMS-936558 및 1종 이상의 희석제, 비히클 및/또는 부형제를 포함하는 모든 제약상 허용되는 조성물을 포함한다. BMS-936558은 I.V로 투여될 수 있다.

[0255] 니볼루맵에 대한 경쇄 가변 영역:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQSSNWPRTEFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 397)

[0256]

[0257] 니볼루맵에 대한 중쇄 가변 영역:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDGSK
RYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGTLLTVSS
(SEQ ID NO: 395)

[0258]

[0259] 한 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 램브롤리주맵이다. 램브롤리주맵 (또한 "키트루다(KEYTRUDA)®", 램브롤리주맵, 및 MK-3475로도 공지됨)은 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램화된 사멸-1 또는 프로그램화된 세포 사멸-1)에 대해 지시된 인간화 모노클로날 IgG4 항체이다. 램브롤리주맵은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,354,509 및 8,900,587에 기재되어 있고; 또한 <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789> (마지막 접근: 2014년 12월 14일)를 참조한다. 램브롤리주맵은 재발성 또는 불응성 흑색종의 치료에 대해 FDA에 의해 승인받았다.

[0260] 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 모노클로날 항체인 MEDI0608 (이전의 AMP-514)이다. MEDI0608은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,609,089B2 또는 <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047> (마지막 접근 2014년 12월 14일)에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 인간화 모노클로날 항체인 피딜리주맵 (CT-011)이다. 피딜리주맵은 미국 특허 번호 8,686,119 B2 또는 WO 2013/014668 A1에 기재되어 있다. PD-1 결합에 대한 CT-011의 특이성에 의문이 제기되었다.

[0261] 개시된 조성물에 유용한 항-PD-1 Ab는 또한 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맵 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,008,449 및 8,779,105; WO 2013/173223 참조) 또는 다른 항-PD-1 Ab와 경쟁 또는 교차-경쟁하는 단리된 Ab를 포함한다. Ab가 항원에의 결합에 대해 경쟁 또는 교차-경쟁하는 능력은 이들 Ab가 상기 항원의 동일하거나 유사한 에피토프 영역에 결합하고, 그러한 특정한 에피토프 영역에 대한 다른 경쟁 또는 교차-경쟁 Ab의 결합을 입체적으로 방해한다는 것을 나타낸다. 이들 경쟁 또는 교차-경쟁 Ab는, PD-1의 동일하거나 유사한 에피토프 영역에 대한 그의 결합에 의해, 이들이 예를 들어 니볼루맵과 경쟁하는 항체의 기능적 특성과 매우 유사한 기능적 특성을 가질 것으로 예상된다. 경쟁 또는 교차-경쟁 Ab는 표준 PD-1 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유동 세포측정법 (예를 들어, WO 2013/173223 참조)에서 니볼루

맵 (또는 다른 항-PD-1 Ab)과 각각 경쟁하거나 교차-경쟁하는 그의 능력에 기초하여 용이하게 확인될 수 있다. "교차-경쟁"은 양 방향으로 경쟁하는 것을 지칭한다.

- [0262] 특정 실시양태에서, 예를 들어 니볼루맵과 인간 PD-1에의 결합에 대해 경쟁 또는 교차-경쟁하거나, 또는 니볼루맵과 인간 PD-1의 동일하거나 유사한 에피토프 영역에 결합하는 Ab는 mAb이다. 인간 대상체에서의 투여를 위해, 이들 경쟁 또는 교차-경쟁 Ab는 키메라 Ab, 또는 인간화 또는 인간 Ab일 수 있다. 이러한 키메라, 인간화 또는 인간 mAb는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 제조 및 단리될 수 있다.
- [0263] 개시된 발명의 구성물에 유용한 항-PD-1 Ab는 또한 상기 Ab의 항원-결합 부분을 포함한다. Ab의 항원-결합 기능은 전장 Ab의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것이 충분히 입증되었다. 용어 Ab의 "항원-결합 부분" 내에 포함되는 결합 단편의 예는 (i) V_L , V_H , C_L 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 $F(ab')_2$ 단편; (iii) V_H 및 C_{H1} 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 및 (iv) Ab의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편을 포함한다.
- [0264] 개시된 구성물에 사용하기에 적합한 항-PD-1 Ab는, PD-1에 높은 특이성 및 친화도로 결합하고, PD-L1 및 또는 PD-L2의 결합을 차단하고, PD-1 신호전달 경로의 면역억제 효과를 억제하는 Ab이다. 본원에 개시된 구성물 또는 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-1 "항체"는 PD-1 수용체에 결합하며, 리간드 결합 억제 및 면역계 상호조절에 있어서 전체 Ab의 기능적 특성과 유사한 기능적 특성을 나타내는 항원-결합 부분 또는 단편을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 PD-1에의 결합에 대해 니볼루맵과 교차-경쟁한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합 부분은 키메라, 인간화 또는 인간 모노클로날 Ab 또는 그의 부분이다. 특정 실시양태에서, Ab는 인간화 Ab이다. 다른 실시양태에서, Ab는 인간 Ab이다. IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형의 Ab가 사용될 수 있다.
- [0265] 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합 부분은 인간 IgG1 또는 IgG4 이소형의 것인 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정의 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합 부분의 IgG4 중쇄 불변 영역의 서열은 힌지 영역 내의 세린 잔기를, IgG1 이소형 항체 내의 상응하는 위치에서 통상적으로 발견되는 프롤린 잔기로 대체한 S228P 돌연변이를 함유한다. 니볼루맵 내에 존재하는 이러한 돌연변이는 야생형 IgG4 항체와 회합된 활성화 Fc 수용체에 대해 낮은 친화도를 보유하면서, 내인성 IgG4 항체와의 Fab 아암 교환을 방지한다 (Wang et al., 2014). 또 다른 실시양태에서, Ab는 인간 카파 또는 람다 불변 영역인 경쇄 불변 영역을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab 또는 그의 항원-결합 부분은 mAb 또는 그의 항원-결합 부분이다. 항-PD-1 Ab의 투여를 포함하는 본원에 기재된 치료 방법 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 니볼루맵이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 팜브롤리주맵이다. 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 미국 특허 번호 8,008,449에 기재되어 있는 인간 항체 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 및 5F4로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 항-PD-1 Ab는 MEDI0608 (이전에 AMP-514), AMP-224, 또는 피딜리주맵 (CT-011)이다.
- [0266] 예시적인 항-PD-1 항체는 각각 서열식별번호: 393 및 394에 제시된 서열을 갖는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 5C4 또는 그의 항원 결합 단편 및 변이체이다. 다른 실시양태에서, 항체는 5C4의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 가변 영역을 포함한다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 395에 제시된 서열을 갖는 5C4의 V_H 의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 397에 제시된 서열을 갖는 5C4의 V_L 의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 399-401에 제시된 서열을 갖는 V_H CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 402-404에 제시된 서열을 갖는 V_L CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 395 및/또는 서열식별번호: 397에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V_H 및/또는 V_L 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 396 및/또는 서열식별번호: 398에 제시된 핵산 서열에 의해 코딩된 중쇄 가변 (V_H) 및/또는 경쇄 가변 (V_L) 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체는 상기 언급된 항체와 결합에 대해 경쟁하고/거나 PD-1 상의 그와 동일한 에피토프에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체는 상기 언급된 항체와 적어도 약 90% 가변 영역 아미노산 서열 동일성 (예를 들어, 서열식별번호: 395 또는 서열식별번호: 397과 적어도 약 90%, 95% 또는 99% 가변 영역 동일성)을 갖는다.
- [0267] 특정 실시양태에서, PD1 항체는 하나 이상의 바람직한 기능적 특성, 예컨대 PD-1에 대한 고친화도 결합, 예를 들어, 인간 PD-1에 대한 10^{-7} M 이하의 K_D 로의 결합; 다른 CD28 패밀리를 구성원, 예를 들어, CD28, CTLA-4 및 ICOS에 대한 유의한 교차-반응성의 결여; 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T 세포 증식을 자극하는 능력; MLR에서 IFN- γ 및/또는 IL-2 분비를 증가시키는 능력; 1종 이상의 PD-1 리간드 (예를 들어, PD-L1 및/또는 PD-L2)의 PD-1에의 결합을 억제하는 능력; 항원-특이적 기억 반응을 자극하는 능력; 항체 반응을 자극하는 능력 및

/또는 생체내에서 종양 세포의 성장을 억제하는 능력을 나타낸다.

[0268] 특정 실시양태에서, 항-GITR Ab와 함께 투여될 항체는 항-PD-L1 항체이다. 항-PD-1 및 항-PD-L1이 동일한 신호 전달 경로를 표적화하고, 임상 시험에서 다양한 암에서 유사한 수준의 효능을 나타내는 것으로 제시되었기 때문에, 항-PD-L1 Ab는 본원에 개시된 치료 방법 또는 조성물 중 임의의 것에서 항-PD-1 Ab를 대체할 수 있다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559 (이전에 12A4 또는 MDX-1105) (예를 들어, 미국 특허 번호 7,943,743; WO 2013/173223 참조), 또는 PCT 공개 WO 07/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에 기재된 3G10, 12A4, 10A5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7 및 13G4의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 항체이다. 특정 실시양태에서 항-PD-L1 항체는 아벨루맙, 두르발루맙 (MEDI4736 (또한 항-B7-H1로도 공지됨)), MPDL3280A (또한 RG7446, 아테졸리주맙 및 테센트릭으로도 공지됨), MSB0010718C (WO2013/79174), 또는 rHlgM12B7이다. WO2013/173223, WO2011/066389, WO2012/145493, 미국 특허 번호 7,635,757 및 8,217,149 및 미국 공개 번호 2009/145493에 개시된 항-PD-L1 항체 중 임의의 것이 또한 사용될 수 있다. 이들 항체 중 임의의 것과 경쟁하고/거나 이와 동일한 에피토프에 결합하는 항-PD-L1 항체가 또한 본원에 기재된 치료에 사용될 수 있다.

[0269] 예시적인 항-PD-L1 항체는 12A4 (WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743)이다. 한 실시양태에서, 항체는 12A4의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 VR을 포함한다. 따라서, 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 383에 제시된 서열을 갖는 12A4의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인, 및 서열식별번호: 385에 제시된 서열을 갖는 12A4의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 387-389에 제시된 서열을 갖는 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 각각 서열식별번호: 390-392에 제시된 서열을 갖는 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 383 및/또는 서열식별번호: 385에 제시된 아미노산 서열을 갖는 VH 및/또는 VL 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체는 각각 서열식별번호: 384 및/또는 서열식별번호: 386에 제시된 핵산 서열에 의해 코딩된 중쇄 가변 (VH) 및/또는 경쇄 가변 (VL) 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체는 상기 언급된 항체와 결합에 대해 경쟁하고/거나, 그와 PD-L1 상의 동일한 에피토프에 결합한다. 한 실시양태에서, 항체는 상기 언급된 항체와 적어도 약 90% 가변 영역 아미노산 서열 동일성 (예를 들어, 서열식별번호: 383 또는 서열식별번호: 385와 적어도 약 90%, 95% 또는 99% 가변 영역 동일성)을 갖는다.

[0270] 따라서, 일반적으로, 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있는 PD-1/PD-L1 길항제 작용제는 니블루맙, 펙브롤리주맙, 아텔로질루맙, 두르발루맙, REGN2810, PDR001, AMP-514 (MEDI0608), AMP-224, BGB-A317 또는 하기 공보: WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335 및 WO 2011/161699 중 어느 하나에 기재된 PD-1 또는 PD-L1 길항제를 포함한다.

[0271] 조성물

[0272] 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된, 항-GITR 효능제 항체를 단독으로 또는 다른 표적, 예를 들어, PD-1 또는 PD-L1에 대한 항체와 조합하여 함유하는 조성물, 예를 들어 제약 조성물이 추가로 제공된다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 생리학상 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 바람직하게는, 담체는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척수 또는 표피 투여 (예를 들어, 주사 또는 주입에 의함)에 적합하다.

[0273] 본원에 기재된 제약 화합물은 1종 이상의 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다. "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하고 바람직하지 않은 어떠한 독성학적 효과도 제공하지 않는 염을 지칭한다 (예를 들어, 문헌 [Berge, S.M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19] 참조). 이러한 염의 예는 산 부가염 및 염기 부가염을 포함한다. 산 부가염은 비독성 무기 산, 예컨대 염산, 질산, 인산, 황산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 아인산 등으로부터 유래된 것, 뿐만 아니라 비독성 유기 산, 예컨대 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등으로부터 유래된 것을 포함한다. 염기 부가염은 알칼리 토금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등으로부터 유래된 것, 뿐만 아니라 비독성 유기 아민, 예컨대 N,N'-디벤질에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 프로카인 등으로부터 유래된 것을 포함한다.

[0274] 본원에 기재된 제약 조성물은 또한 제약상 허용되는 항산화제를 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 항산화제의 예는 (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등을 포함한다.

- [0275] 본원에 기재된 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0276] 이들 조성물은 또한, 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 존재를 방지하는 것은 상기의 멸균 절차, 및 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시키는 것 둘 다에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물 내로 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 또한, 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써, 주사가 가능한 제약 형태의 지속 흡수를 달성할 수 있다.
- [0277] 제약상 허용되는 담체는 멸균 수용액 또는 분산액, 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 제약 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 용도가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 비상용성인 경우를 제외하고는, 본원에 기재된 제약 조성물에서의 그의 용도가 고려된다. 제약 조성물은 보존제를 포함할 수 있거나, 보존제가 없을 수 있다. 보존 활성 화합물이 조성물 내로 혼입될 수 있다.
- [0278] 치료 조성물은 전형적으로, 제작 및 저장 조건 하에 멸균이고 안정적이어야 한다. 이러한 조성물은 용액, 마이 크로에멀전, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 정렬된 구조로서 제제화될 수 있다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴을 사용하고, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지하고, 계면활성제를 사용함으로써, 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 다수의 경우에, 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 조성물 내에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써, 주사가 가능한 조성물의 지속 흡수를 달성할 수 있다.
- [0279] 적절한 용매 중의 필요한 양의 활성 화합물을, 필요에 따라 상기 열거된 성분 중 1종 또는 그의 조합과 함께 혼 입시킨 다음, 멸균 마이크로여과함으로써, 멸균 주사가 가능한 용액을 제조할 수 있다. 일반적으로, 활성 화합물 을, 기본 분산 매질 및 본원에 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼입시킴으 로써 분산액을 제조한다. 멸균 주사가 가능한 용액을 제조하기 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 활성 성분의 분말 플러스 이전의 그의 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분을 생성하는 진 공 건조 및 냉동-건조 (동결건조)이다.
- [0280] 특정 실시양태에서, 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어, Ab는 항-PD-1 또는 PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어, Ab와 공동제제화된다. 예시적인 제약 조성물은 항-PD-1 항체, 예를 들어, 니볼루맵 (예를 들어, 오피디보) 또는 MK-3475 (켄트롤리주맵; 키트루다), 또는 다른 PD-1/PD-L1 축 길항제 (예를 들어, 본원에 기재됨) 및 항-GITR 효능제 작용제 (예를 들어, 본원에 기재됨), 예를 들어, 28F3.IgG1 또는 28F3.IgG1.1 또는 다른 본원에 기재된 항-GITR Ab (예를 들어, TRX518, MK4166, MK-1248, 또는 본원에 언급된 참고문헌, 예를 들어, W02015/031667에 기재된 Ab 또는 본원에 기재된 다른 것)의 CDR, 가변 영역 또는 중쇄 및 경쇄 서열을 갖는 항체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 작용제, 예를 들어, 항체의 양 (예를 들어, 농도 (예를 들어, mg/ml) 또는 중량) 대 항-GITR 작용제, 예를 들어, 항체의 양 (예를 들어, 농도 (예를 들어, mg/ml) 또는 중량, 각각)의 비는 1:1-20; 1:1-10; 1:1-5; 1:2-5; 1:2-3; 1:3-5; 1-20:1; 1-10:1; 1-5:1; 2-5:1; 2-3:1; 또는 3-5:1이다. 조합물은 매주, 격주, 3주마다 1회, 매월, 5주마다 1회 또는 6주마다 1회 투여될 수 있다. 예를 들어, 항-PD-1 작용제, 예를 들어, 항체, (예를 들어, 니볼루맵) 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어, 항체의 10-1000, 예컨대 100-400 mg, 예를 들어, 200-300 mg 또는 240 mg 또는 250 mg의 균일 용량이 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어, Ab (예를 들어, 28F3.IgG1, 28F3.IgG1.1, TRX518, MK4166 또는 W02015/031667에 기재된 Ab 또는 본원에 기재된 다른 GITR 효능제 작용제)의 3 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 120 mg, 200 mg, 240 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 480 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg 또는 1000 mg의 균일 용량과 함께, 예를 들어, 고정 용량 조합물 로서 암, 예를 들어, 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게, 예를 들어, 정맥내 주입으로서, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6주마다 30, 30-60, 60 또는 60-90분에 걸쳐 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 약 3 mg/kg 항-PD-1 작용제, 예를 들어, 항체, 예를 들어, 니볼루맵이 0.1-10 mg/kg, 0.1-5 mg/kg, 0.5-10 mg/kg, 0.5-5 mg/kg, 0.5-2 mg/kg, 1-2 mg/kg 또는 2-5 mg/kg 항-GITR 작용제, 예를 들어, 항체, 예를 들어, 28F3.IgG1, 28F3.IgG1.1, TRX518, MK4166, MK-1248 또는 W02015/031667 또는 본원의 다른 곳에 기재된 Ab와 함께, 예를 들어

어, 고정 용량 조합물로서, 예를 들어, 정맥내 주입으로서, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6주마다 30, 30-60, 60 또는 60-90분에 걸쳐 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 2 mg/kg 항-PD-1 항체, 예를 들어, MK-3475이 0.1-10 mg/kg, 0.1-5 mg/kg, 0.5-10 mg/kg, 0.5-5 mg/kg, 0.5-2 mg/kg, 1-2 mg/kg 또는 2-5 mg/kg 항-GITR 작용제, 예를 들어, 항체, 예를 들어, MK4166 또는 MK-1248과 함께, 예를 들어, 고정 용량 조합물로서, 예를 들어, 정맥내 주입으로서, 예를 들어, 1, 2, 3 또는 4주마다 30, 30-60 또는 60분에 걸쳐 투여된다. 항체의 양 (mg/kg)은 고정 투약 비 제제에 필요한 항체의 중량 (mg) 또는 농도 (mg/ml)를 결정하기 위해 계산될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 작용제, 예를 들어, Ab, 및 항-GITR 작용제, 예를 들어, Ab는, 예를 들어, 바이알 또는 이중 챔버 시린지 내의 동결건조된 조성물로서 제공된다. 동결건조된 조성물은, 예를 들어, 50 mg의 항-PD-1 작용제, 예를 들어, Ab, 예를 들어, MK3475, 및 5-250 mg, 약 10-250, 약 30-100 mg, 약 30-70 mg 또는 약 50 mg의 항-GITR 작용제, 예를 들어, Ab, 예를 들어, 28F3.IgG1, 28F3.IgG1.1, TRX518, MK4166 또는 WO2015/031667 또는 본원에 인용된 다른 공보에 기재된 Ab를 포함할 수 있다. WO/2016/196792에 기재된 조합 요법은 본원에 구체적으로 참조로 포함되고, GITR 작용제 및 PD-1/PD-L1 축 길항제에 적용될 수 있다.

[0281] 치료 방법

[0282] 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 예를 들어 28F3.IgG1 또는 28F3.IgG1.1, 또는 그의 항원-결합 부분을 투여하는 것을 포함하는, 예를 들어 대상체에서 종양의 성장을 억제 함으로써 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 항체는 인간 항-GITR 작용제, 예를 들어 Ab, (예컨대 본원에 기재된 인간 항-인간 GITR 항체 중 임의의 것)일 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항체는 키메라 또는 인간화 항-GITR 항체, 예를 들어 28F3 또는 본원에 기재된 다른 항-GITR 항체의 서열을 포함하는 키메라 또는 인간화 항-GITR 항체일 수 있다.

[0283] 본 발명의 항체를 사용하여 성장이 억제될 수 있는 암은 전형적으로 면역요법에 대해 반응성인 암, 및 전형적으로 면역요법에 대해 반응성이지 않은 것을 포함한다. 암은 고형 종양 (예를 들어, 진행성 고형 종양) 또는 혈액 악성종양 (액상 종양)을 갖는 암일 수 있다. 치료하기 위한 암의 비제한적 예는 편평 세포 암종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 편평 비소세포 폐암 (NSCLC), 비-편평 NSCLC, 신경교종, 위장암, 신암 (예를 들어 투명 세포 암종), 난소암, 간암, 결장직장암, 자궁내막암, 신장암 (예를 들어, 신세포 암종 (RCC)), 전립선암 (예를 들어 호르몬 불응성 전립선 선암종), 갑상선암, 신경모세포종, 췌장암, 교모세포종 (다형성 교모세포종), 자궁경부암, 위암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장 암종, 및 두경부암 (또는 암종), 위암, 생식 세포 종양, 소아 육종, 부비동비강 자연 킬러, 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종, 예컨대 피부 또는 안내 악성 흑색종), 골암, 피부암, 자궁암, 항문부암, 고환암, 나관 암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 외음부 암종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 부갑상선암, 부신암, 연질 조직 육종, 요도암, 음경암, 소아기 고형 종양, 요관암, 신우 암종, 중추 신경계 (CNS) 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척수축 종양, 뇌암, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평 세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유발된 것을 포함한 환경적으로 유발된 암, 바이러스-관련 암 또는 바이러스 기원의 암 (예를 들어, 인간 유두종 바이러스 (HPV-관련 또는 -기원 종양)), 및 2종의 주요 혈액 세포 계통 중 어느 하나, 즉 골수성 세포주 (과립구, 적혈구, 혈소판, 대식세포 및 비만 세포를 생산함) 또는 림프성 세포주 (B, T, NK 및 형질 세포를 생산함)로부터 유래된 혈액 악성종양, 예컨대 모든 유형의 백혈병, 림프종 및 골수종, 예를 들어, 급성, 만성, 림프구성 및/또는 골수 백혈병, 예컨대 급성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 및 만성 골수 백혈병 (CML), 미분화된 AML (M0), 골수모구성 백혈병 (M1), 골수모구성 백혈병 (M2; 세포 성숙 수반), 전골수구성 백혈병 (M3 또는 M3 변이체 [M3V]), 골수단핵구성 백혈병 (M4 또는 호산구증가증을 동반한 M4 변이체 [M4E]), 단핵구성 백혈병 (M5), 적백혈병 (M6), 거핵모구성 백혈병 (M7), 고립성 과립구성 육종, 및 녹색종; 림프종, 예컨대 호지킨 림프종 (HL), 비-호지킨 림프종 (NHL), B 세포 혈액 악성종양, 예를 들어 B-세포 림프종, T-세포 림프종, 림프형질 세포양 림프종, 단핵구성 B-세포 림프종, 점막-연관 림프성 조직 (MALT) 림프종, 역형성 (예를 들어, Ki 1+) 대세포 림프종, 성인 T-세포 림프종/백혈병, 외투 세포 림프종, 혈관 면역모세포성 T-세포 림프종, 혈관중심성 림프종, 장 T-세포 림프종, 원발성 종격 B-세포 림프종, 전구체 T-림프모구성 림프종, T-림프모구성; 및 림프종/백혈병 (T-Lbly/T-ALL), 말초 T-세포 림프종, 림프모구성 림프종, 이식후 림프증식성 장애, 진성 조직구성 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 원발성 삼출 림프종, B 세포 림프종, 림프모구성 림프종 (LBL), 림프계 조혈 종양, 급성 림프모구성 백혈병, 미만성 대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 미만성 조직구성 림프종 (DHL), 면역모세포성 대 세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, 피부 T-세포 림프종 (CTLC) (또한 균상 식육종 또는 세자리 증후군으로도 불림), 및 발렌스트롬 마크로글로불린혈증을 동반한 림프형질세포양 림프종 (LPL); 골수종, 예컨대 IgG 골수종, 경쇄 골수종, 비분비성 골수종, 무증상 골수종 (또한 무통성 골수종으로도 불림), 고립 형질세포종, 및 다발성 골수종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 모발상 세포 림프종; 골수계 조혈 종

양, 중간엽 기원 종양 (섬유육종 및 횡문근육종 포함); 정상피종, 기형암종, 중추 및 말초 신경 종양 (정상세포종, 슈반세포종 포함); 중간엽 기원 종양 (섬유육종, 횡문근육종, 및 골육종 포함); 및 다른 종양, 예를 들어 흑색종, 색소성 건피증, 각화극세포종, 정상피종, 갑상선 여포암 및 기형암종, 림프계 조혈 종양, 예를 들어 T-세포 및 B-세포 종양 (T-세포 장애, 예컨대 T-전립구구성 백혈병 (T-PLL) (소세포 및 대뇌양 세포 유형 포함)을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 바람직하게 T-세포 유형의 거대 과립 림프구 백혈병 (LGL); a/d T-NHL 간비장 림프종; 말초/흉선후 T 세포 림프종 (다형성 및 면역모세포성 하위유형); 혈관중심성 (비강) T-세포 림프종; 두경부암, 신암, 직장암, 갑상선암; 급성 골수성 림프종 뿐만 아니라 상기 암의 임의의 조합을 포함한다. 본원에 기재된 방법은 또한, 전이성 암, 절제불가능한 암 및/또는 불응성 암 (예를 들어, 기존의 면역요법에 대해, 예를 들어 차단 CTLA-4 또는 PD-1 항체에 의해 불응성인 암), 및 재발 암의 치료를 위해 사용될 수 있다. 본원에 기재된 치료 방법은 또한 면역 요법 (예를 들어, 면역 자극 요법), 예를 들어 항-PD1 또는 항-PD-L1 치료 중에 진행된 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0284] 특정 실시양태에서, 항-GITR 작용제, 예를 들어 Ab는 선행 치료, 예를 들어 면역-종양학 약물에 의한 선행 치료에 대해 불충분한 반응을 나타내는 암을 갖는 환자, 또는 내인성 불응성 또는 저항성 (예를 들어, PD-1 경로 길항제에 대해 불응성)이거나 또는 저항성 또는 불응성 상태가 후천적인, 불응성 또는 저항성인 암을 갖는 환자에게 투여된다. 예를 들어, 제1 요법에 대해 반응성이 없거나 충분히 반응성이 없는 대상체 또는 치료, 예를 들어 항-PD-1 치료 후에 질환 진행이 관찰되는 대상체는 항-GITR 작용제, 예를 들어, Ab 단독 또는 또 다른 요법과의 (예를 들어, 항-PD-1 요법과의) 조합의 투여에 의해 치료될 수 있다.

[0285] 특정 실시양태에서, 항-GITR 작용제, 예를 들어, Ab는 면역-종양학 작용제, 예를 들어 PD-1 경로 길항제 (PD-1/PD-L1 축 길항제 또는 PD-1/PD-L1 길항제)를 이전에 제공받지 (즉, 그에 의해 치료받지) 않은 환자에게 투여된다.

[0286] 항-GITR 작용제, 예를 들어, Ab, 및 PD-1/PD-L1 길항제는 표준 관리 치료와 함께 투여될 수 있다. 항-GITR 작용제, 예를 들어, Ab, 및/또는 PD-1/PD-L1 길항제는 유지 요법, 예를 들어 종양의 발생 또는 재발을 방지하기 위해 의도되는 요법으로서 투여될 수 있다.

[0287] 항-GITR 작용제, 예를 들어, Ab, 및 PD-1/PD-L1 길항제는 또 다른 치료, 예를 들어 방사선, 수술 또는 화학요법과 함께 투여될 수 있다. 항-GITR 작용제, 예를 들어, Ab, PD-1/PD-L1 길항제 보조 요법은 미세전이가 존재할 수 있는 위험이 있을 때 및/또는 재발의 위험을 감소시키기 위해 투여될 수 있다.

[0288] 적어도, GITR 효능제 작용제 및 PD-1/PD-L1 축 길항제로 치료된 대상체가 GITR 효능제 및 PD-1/PD-L1 축 길항제의 용량의 투여 8일 후에 (1) 증식성 CD8+ 세포; (2) 증식성 및 활성화된 CD4+ 및 CD8+ 이펙터 기억 및 중심 기억 T 세포 및 (3) 증식성 NK 세포의 증가된 말초 혈액 수준 (또는 수)을 갖는다는 발견에 기초하여, 면역자극 요법 (예를 들어, GITR 효능제 및 PD-1/PD-L1 길항제)으로 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 치료는 이들 세포 집단 중 1종 이상의 수준 또는 수를 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 단일 용량의 면역자극제의 투여는 이들 세포 집단 중 1종 이상의 수준의 그의 기준 수준, 예를 들어 요법의 제1 용량의 투여 직전 (예를 들어, 투여 10, 5, 4, 3, 2, 또는 1시간 미만 전)의 수준에 비해 적어도 1.5, 2, 3, 4 또는 5 배만큼의 상승을 유도한다. 대상체의 말초 혈액 내의 이들 세포 유형의 수준의 측정은 실시예에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 따라서, 면역자극 요법 (예를 들어, 면역-종양학 약물, 예를 들어 PD-1/PD-L1 축 길항제 단독, 또는 1종 이상의 면역자극제, 예를 들어 GITR 효능제 작용제와 함께)의 제1 용량을 암을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역자극 요법을 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 투여의 약 5-12일 (예를 들어, 8일) 후, (1) 증식성 CD8+ 세포; (2) 증식성 및 활성화된 CD4+ 및 CD8+ 이펙터 기억 및 중심 기억 T 세포 및/또는 (3) 증식성 NK 세포의 수준 (또는 수)은 투여 전의 세포 집단의 수준에 비해 예를 들어 1.5배, 2, 3, 4 또는 5배 더 높다. 특정 실시양태에서, 면역자극 요법 (예를 들어, 면역-종양학 약물, 예를 들어 PD-1/PD-L1 축 길항제 단독, 또는 1종 이상의 면역자극제, 예를 들어 GITR 효능제 작용제와 함께)의 제1 용량을 암을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역자극 요법을 사용하여 대상체를 치료하는 방법이며, 여기서 투여의 약 5-12일 (예를 들어, 8일) 후, (1) 증식성 CD8+ 세포; (2) 증식성 및 활성화된 CD4+ 및 CD8+ 이펙터 기억 및 중심 기억 T 세포 및 (3) 증식성 NK 세포의 수준 (또는 수)은 투여 전의 세포 집단의 수준에 비해 예를 들어 1.5배, 2, 3, 4 또는 5배 더 높다. 방법은 면역자극 요법 (예를 들어, 면역-종양학 약물, 예를 들어 PD-1/PD-L1 축 길항제 단독, 또는 1종 이상의 면역자극제, 예를 들어 GITR 효능제 작용제와 함께)의 제1 용량을 암을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역자극 요법을 사용하여 대상체를 치료하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 투여의 약 5-12일 (예를 들어, 8일) 후, (i) 증식성 CD8+ 이펙터 기억 세포; (ii) 활성화된 CD8+ 이펙터 기억 세포; (iii) 증식성 CD8+ 중심 기억 세포; 및 (iv) 활성화된 CD8+ 중심 기억 세포의 수준 (또

는 수)은 투여 전의 세포 집단의 수준에 비해 예를 들어 1.5배, 2, 3, 4 또는 5배 더 높다. 방법은 면역자극 요법 (예를 들어, 면역-종양학 약물, 예를 들어 PD-1/PD-L1 축 길항제 단독, 또는 1종 이상의 면역자극제, 예를 들어 G1TR 효능제 작용제와 함께)의 제1 용량을 암을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역자극 요법을 사용하여 대상체를 치료하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 투여의 약 5-12일 (예를 들어, 8일) 후, (i) 증식성 CD4+ 이펙터 기억 세포; (ii) 활성화된 CD4+ 이펙터 기억 세포; (iii) 증식성 CD4+ 중심 기억 세포; 및 (iv) 활성화된 CD4+ 중심 기억 세포의 수준 (또는 수)은 투여 전의 세포 집단의 수준에 비해 예를 들어 1.5배, 2, 3, 4 또는 5배 더 높다. 방법은 면역자극 요법 (예를 들어, 면역-종양학 약물, 예를 들어 PD-1/PD-L1 축 길항제 단독, 또는 1종 이상의 면역자극제, 예를 들어 G1TR 효능제 작용제와 함께)의 제1 용량을 암을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역자극 요법을 사용하여 대상체를 치료하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 투여의 약 5-12일 (예를 들어, 8일) 후, (i) 증식성 CD8+ 이펙터 기억 세포; (ii) 활성화된 CD8+ 이펙터 기억 세포; (iii) 증식성 CD8+ 중심 기억 세포; (iv) 활성화된 CD8+ 중심 기억 세포; (v) 증식성 CD4+ 이펙터 기억 세포; (vi) 활성화된 CD4+ 이펙터 기억 세포; (vii) 증식성 CD4+ 중심 기억 세포; 및 (viii) 활성화된 CD4+ 중심 기억 세포의 수준 (또는 수)은 투여 전의 세포 집단의 수준에 비해 예를 들어 1.5배, 2, 3, 4 또는 5배 더 높다.

[0289] 방법은 면역자극 요법 (예를 들어, 면역-종양학 약물, 예를 들어 PD-1/PD-L1 축 길항제 단독, 또는 1종 이상의 면역자극제, 예를 들어 G1TR 효능제 작용제와 함께)의 제1 용량을 암을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역자극 요법을 사용하여 대상체를 치료하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 투여의 약 5-12일 (예를 들어, 8일) 후, (i) 증식성 CD4+ 중심 기억 세포; (ii) 증식성 CD8+ 중심 기억 세포; (iii) 활성화된 CD4+ 중심 기억 세포 및 (iv) 활성화된 CD8+ 중심 기억 세포 중 어느 하나의 수준 (또는 수)은 투여 전의 세포 집단의 수준에 비해 예를 들어 1.5배, 2, 3, 4 또는 5배 더 높다.

[0290] 방법은 면역자극 요법 (예를 들어, 면역-종양학 약물, 예를 들어 PD-1/PD-L1 축 길항제 단독, 또는 1종 이상의 면역자극제, 예를 들어 G1TR 효능제 작용제와 함께)의 제1 용량을 암을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역자극 요법을 사용하여 대상체를 치료하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 투여의 약 5-12일 (예를 들어, 8일) 후, (i) 증식성 CD4+ 중심 기억 세포; (ii) 증식성 CD8+ 중심 기억 세포; (iii) 활성화된 CD4+ 중심 기억 세포 및 (iv) 활성화된 CD8+ 중심 기억 세포의 수준 (또는 수)은 투여 전의 세포 집단의 수준에 비해 예를 들어 1.5배, 2, 3, 4 또는 5배 더 높다.

[0291] 방법은 면역자극 요법 (예를 들어, 면역-종양학 약물, 예를 들어 PD-1/PD-L1 축 길항제 단독, 또는 1종 이상의 면역자극제, 예를 들어 G1TR 효능제 작용제와 함께)의 제1 용량을 암을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역자극 요법을 사용하여 대상체를 치료하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 투여의 약 5-12일 (예를 들어, 8일) 후, (i) 증식성 CD4+ 이펙터 기억 세포; (ii) 증식성 CD8+ 이펙터 기억 세포; (iii) 활성화된 CD4+ 이펙터 기억 세포 및 (iv) 활성화된 CD8+ 이펙터 기억 세포 중 어느 하나의 수준 (또는 수)은 투여 전의 세포 집단의 수준에 비해 예를 들어 1.5배, 2, 3, 4 또는 5배 더 높다.

[0292] 방법은 면역자극 요법 (예를 들어, 면역-종양학 약물, 예를 들어 PD-1/PD-L1 축 길항제 단독, 또는 1종 이상의 면역자극제, 예를 들어 G1TR 효능제 작용제와 함께)의 제1 용량을 암을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역자극 요법을 사용하여 대상체를 치료하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 투여의 약 5-12일 (예를 들어, 8일) 후, (i) 증식성 CD4+ 이펙터 기억 세포; (ii) 증식성 CD8+ 이펙터 기억 세포; (iii) 활성화된 CD4+ 이펙터 기억 세포 및 (iv) 활성화된 CD8+ 이펙터 기억 세포의 수준 (또는 수)은 투여 전의 세포 집단의 수준에 비해 예를 들어 1.5배, 2, 3, 4 또는 5배 더 높다.

[0293] 이들 실시양태 중 임의의 것에서, 증식성 CD4 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-Ki67+ T 세포이고 (CD197은 CCR7임); 활성화된 CD4 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD4 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD4 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-Ki67+ 세포이고; 활성화된 CD8 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD8 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-HLA-DR+이고, 이들 세포의 수준은, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 유동 세포측정법에 의해 결정된다.

[0294] 특정 실시양태에서, 면역자극 요법 (예를 들어, G1TR 효능제 작용제 및 PD-1/PD-L1 길항제 작용제)의 용량, 예를 들어 제1 용량이 암을 갖는 대상체에게 투여되며, 이는 (1) 증식성 CD8+ 세포; (2) 증식성 및 활성화된 CD4+

및 CD8+ 이펙터 기억 및 중심 기억 T 세포 및 (3) 증식성 NK 세포로부터 선택된 세포의 1종 이상의 집단의 수의 상승을 발생시키고; 이들 세포 집단 중 1종 이상, 예를 들어 말초 이펙터 기억 T 세포 및/또는 중심 기억 T 세포의 증식 또는 활성화가 면역자극 요법의 용량, 예를 들어 제1 용량의 투여 직전에 대상체에 존재하는 그의 각각의 기준선 수준이거나 그에 근접한 수준인 때에 면역자극 요법의 제2 용량이 투여된다. 특정 방법에서, 면역자극 요법 (예를 들어, GITR 효능제 작용제 및 PD-1/PD-L1 길항제 작용제)의 용량, 예를 들어 제1 용량이 암을 갖는 대상체에게 투여되며, 이는 (i) 증식성 CD8+ 이펙터 기억 세포; (ii) 활성화된 CD8+ 이펙터 기억 세포; (iii) 활성화된 CD8+ 이펙터 기억 세포; 및/또는 (iv) 활성화된 CD8+ 이펙터 기억 세포의 수준 (또는 수)을 투여 전 세포 집단의 수준에 비해 예를 들어 1.5배, 2, 3, 4 또는 5배 더 높이 상승시키고; (i) 증식성 CD8+ 이펙터 기억 세포; (ii) 활성화된 CD8+ 이펙터 기억 세포; (iii) 증식성 CD8+ 중심 기억 세포; 및/또는 (iv) 활성화된 CD8+ 중심 기억 세포의 수준 (또는 수)이 면역자극 요법의 용량, 예를 들어 제1 용량의 투여 직전에 대상체에 존재하는 그의 각각의 기준선 수준이거나 그에 근접한 (예를 들어, 2배 이내의) 수준인 때에 면역자극 요법의 제2 용량이 투여된다. 특정 방법에서, 면역자극 요법 (예를 들어, GITR 효능제 작용제 및 PD-1/PD-L1 길항제 작용제)의 용량, 예를 들어 제1 용량이 암을 갖는 대상체에게 투여되며, 이는 (i) 증식성 CD4+ 이펙터 기억 세포; (ii) 활성화된 CD4+ 이펙터 기억 세포; (iii) 증식성 CD4+ 중심 기억 세포; 및/또는 (iv) 활성화된 CD4+ 중심 기억 세포의 수준 (또는 수)을 투여 전 세포 집단의 수준에 비해 예를 들어 1.5배, 2, 3, 4 또는 5배 더 높이 상승시키고; (i) 증식성 CD4+ 이펙터 기억 세포; (ii) 활성화된 CD4+ 이펙터 기억 세포; (iii) 증식성 CD4+ 중심 기억 세포; 및/또는 (iv) 활성화된 CD4+ 중심 기억 세포의 수준 (또는 수)이 면역자극 요법의 용량, 예를 들어 제1 용량의 투여 직전에 대상체에 존재하는 그의 각각의 기준선 수준이거나 그에 근접한 (예를 들어, 2배 이내의) 수준인 때에 면역자극 요법의 제2 용량이 투여된다. 특정 방법에서, 면역자극 요법 (예를 들어, GITR 효능제 작용제 및 PD-1/PD-L1 길항제 작용제)의 용량, 예를 들어 제1 용량이 암을 갖는 대상체에게 투여되며, 이는 (i) 증식성 CD8+ 이펙터 기억 세포; (ii) 활성화된 CD8+ 이펙터 기억 세포; (iii) 증식성 CD8+ 중심 기억 세포; (iv) 활성화된 CD8+ 중심 기억 세포; (v) 증식성 CD4+ 이펙터 기억 세포; (vi) 활성화된 CD4+ 이펙터 기억 세포; (vii) 증식성 CD4+ 중심 기억 세포; 및/또는 (viii) 활성화된 CD4+ 중심 기억 세포의 수준 (또는 수)을 투여 전 세포 집단의 수준에 비해 예를 들어 1.5배, 2, 3, 4 또는 5배 더 높이 상승시키고; (i) 증식성 CD8+ 이펙터 기억 세포; (ii) 활성화된 CD8+ 이펙터 기억 세포; (iii) 증식성 CD8+ 중심 기억 세포; (iv) 활성화된 CD8+ 중심 기억 세포; (v) 증식성 CD4+ 이펙터 기억 세포; (vi) 활성화된 CD4+ 이펙터 기억 세포; (vii) 증식성 CD4+ 중심 기억 세포; 및/또는 (viii) 활성화된 CD4+ 중심 기억 세포의 수준 (또는 수)이 면역자극 요법의 용량, 예를 들어 제1 용량의 투여 직전에 대상체에 존재하는 그의 각각의 기준선 수준이거나 그에 근접한 (예를 들어, 2배 이내의) 수준인 때에 면역자극 요법의 제2 용량이 투여된다. 후속 용량은 제1 용량 및 제2 용량 사이의 시간 간격과 거의 동일한 시간 간격으로 투여될 수 있다. 이들 실시양태 중 임의의 것에서, 증식성 CD4 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-Ki67+ T 세포이고 (CD197은 CCR7임); 활성화된 CD4 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD4 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD4 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-Ki67+ 세포이고; 활성화된 CD8 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD8 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-HLA-DR+이고, 이들 세포의 수준은, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 유동 세포측정법에 의해 결정된다.

[0295]

또한, 대상체가 주어진 면역자극 요법에 반응할 가능성이 있는지, 예를 들어 종양의 안정화 또는 수축에 의해 반응할 것인지 결정하는 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 방법은 대상체에게 면역자극 요법 (예를 들어, GITR 효능제 작용제 및 PD-1/PD-L1 축 길항제)의 용량을 투여하는 단계, 및 약 3-12일 후에 (1) 증식성 CD8+ 세포; (2) 증식성 및 활성화된 CD4+ 및 CD8+ 이펙터 기억 및 중심 기억 T 세포 및 (3) 증식성 NK 세포로부터 선택된 세포 중 1종 또는 1종 이상의 집단의 수준을 결정하는 단계를 포함하며, 여기서 요법의 투여 전의 그의 각각의 수준에 비해 이들 세포 집단 중 1종 이상의 증가 (1.5, 2, 3, 4, 또는 5배 또는 그 초과)는 대상체가 상기 요법에 반응할 가능성이 있다는 것을 나타내고, 반면에 이들 세포 집단 중 1종 이상의 증가의 결여는 대상체가 치료에 반응할 가능성이 없다는 것을 나타낸다. 방법은 대상체에게 면역자극 요법 (예를 들어, GITR 효능제 작용제 및 PD-1/PD-L1 축 길항제)의 용량을 투여하는 단계, 및 약 3-12일 후에 (i) 증식성 CD8+ 이펙터 기억 세포; (ii) 활성화된 CD8+ 이펙터 기억 세포; (iii) 증식성 CD8+ 중심 기억 세포; 및/또는 (iv) 활성화된 CD8+ 중심 기억 세포의 수준을 결정하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 요법의 투여 전의 그의 각각의 수준에 비해 이들 세포 집단 중 1종 이상 (예를 들어, 모두)의 증가 (1.5, 2, 3, 4, 또는 5배 또는 그 초과)는 대상체가 상기 요법에 반응할 가능성이 있다는 것을 나타내고, 반면에 이들 세포 집단 중 1종 이상 (예를 들어, 모두)의 증

가의 결여는 대상체가 치료에 반응할 가능성이 없다는 것을 나타낸다. 방법은 대상체에게 면역자극 요법 (예를 들어, GITR 효능제 작용제 및 PD-1/PD-L1 축 길항제)의 용량을 투여하는 단계, 및 약 3-12일 후에 (i) 증식성 CD4+ 이펙터 기억 세포; (ii) 활성화된 CD4+ 이펙터 기억 세포; (iii) 증식성 CD4+ 중심 기억 세포; (iv) 활성화된 CD4+ 중심 기억 세포의 수준을 결정하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 요법의 투여 전의 그의 각각의 수준에 비해 이들 세포 집단 중 1종 이상 (예를 들어, 모두)의 증가 (1.5, 2, 3, 4, 또는 5배 또는 그 초과)는 대상체가 상기 요법에 반응할 가능성이 있다는 것을 나타내고, 반면에 이들 세포 집단 중 1종 이상 (예를 들어, 모두)의 증가의 결여는 대상체가 치료에 반응할 가능성이 없다는 것을 나타낸다. 방법은 대상체에게 면역자극 요법 (예를 들어, GITR 효능제 작용제 및 PD-1/PD-L1 축 길항제)의 용량을 투여하는 단계, 및 약 3-12일 후에 (i) 증식성 CD8+ 이펙터 기억 세포; (ii) 활성화된 CD8+ 이펙터 기억 세포; (iii) 증식성 CD8+ 중심 기억 세포; (iv) 활성화된 CD8+ 중심 기억 세포; (v) 증식성 CD4+ 이펙터 기억 세포; (vi) 활성화된 CD4+ 이펙터 기억 세포; (vii) 증식성 CD4+ 중심 기억 세포; 및 (viii) 활성화된 CD4+ 중심 기억 세포의 수준을 결정하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 요법의 투여 전의 그의 각각의 수준에 비해 이들 세포 집단 중 1종 이상 (예를 들어, 모두)의 증가 (1.5, 2, 3, 4, 또는 5배 또는 그 초과)는 대상체가 상기 요법에 반응할 가능성이 있다는 것을 나타내고, 반면에 이들 세포 집단 중 1종 이상 (예를 들어, 모두)의 증가의 결여는 대상체가 치료에 반응할 가능성이 없다는 것을 나타낸다. 이들 실시양태 중 임의의 것에서, 증식성 CD4 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-Ki67+ T 세포이고 (CD197은 CCR7임); 활성화된 CD4 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD4 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD4 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-Ki67+ 세포이고; 활성화된 CD8 이펙터 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-HLA-DR+이고; 증식성 CD8 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-Ki67+이고; 활성화된 CD8 중심 기억 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-HLA-DR+이고, 이들 세포의 수준은, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이, 유동 세포측정법에 의해 결정된다.

[0296] 키트

[0297] 또한, 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 및 임의로 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제, 예를 들어 Ab, 조성물 및 치료적 사용에 대한 지침서를 포함하는 키트가 본 발명의 범주 내에 포함된다. 키트는 전형적으로 키트의 내용물의 의도되는 사용을 나타내는 라벨 및 사용에 대한 지침서를 포함한다. 용어 라벨은 키트 상에 또는 키트와 함께 공급되거나, 또는 달리 키트에 동반되는 임의의 문서 또는 기록물을 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 (a) 본원에 개시된 1종 이상의 조성물 (예를 들어, 항-GITR 효능제 작용제, 예를 들어 Ab, 조성물 단독 또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 조성물 또는 2종의 Ab를 포함하는 조성물과 함께)의 적절한 투여량 및 (b) 본원에 개시된 방법 중 임의의 것에서 조성물(들)을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0298] 예시적인 실시양태:

[0299] 1. 암을 갖는 대상체에게 항-GITR 효능제 항체 (Ab)를 1-800 mg 범위의 균일 용량으로 2-4주마다 1회 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

[0300] 2. 실시양태 1에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 2주마다 1회 투여되는 것인 방법.

[0301] 3. 실시양태 1에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 3주마다 1회 투여되는 것인 방법.

[0302] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 10-800 mg 범위의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0303] 5. 실시양태 4에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 100-500 mg 범위의 균일 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0304] 6. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 100-500 mg 범위의 균일 용량으로 2-3주마다 1회 투여되는 것인 방법.

[0305] 7. 실시양태 1-6 중 어느 하나에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 1-5개 사이클 동안 투여되고, 여기서 각각의 사이클은 8주 길이인 방법.

[0306] 8. 실시양태 7에 있어서, 항-GITR 효능제 항체가 3개 사이클 동안 투여되는 것인 방법.

[0307] 9. 실시양태 1-8 중 어느 하나에 있어서, 암이 고형 종양 암인 방법.

- [0308] 10. 실시양태 1-8 중 어느 하나에 있어서, 암이 진행성 암인 방법.
- [0309] 11. 실시양태 9에 있어서, 암이 진행성 고형 종양 암인 방법.
- [0310] 12. 실시양태 1-8 중 어느 하나에 있어서, 암이 조혈암인 방법.
- [0311] 13. 실시양태 1-12 중 어느 하나에 있어서, 암이 정상 GITR 수준보다 더 많이 발현하는 종양을 포함하는 것인 방법.
- [0312] 14. 실시양태 13에 있어서, 암이 높은 수준의 GITR 양성 Treg/Teff 침윤을 갖는 종양을 포함하는 것인 방법.
- [0313] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, GITR 효능제 항체가 단독요법으로서 투여되는 것인 방법.
- [0314] 16. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, GITR 효능제 항체가 조합 요법의 일부로서 투여되는 것인 방법.
- [0315] 17. 실시양태 16에 있어서, 조합 요법이 고정 용량 조합 요법인 방법.
- [0316] 18. 실시양태 16에 있어서, 조합 요법이 항-GITR 효능제 Ab 외의 면역-종양학 작용제를 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0317] 19. 실시양태 18에 있어서, 면역-종양학 작용제가 항-PD1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제인 방법.
- [0318] 20. 실시양태 19에 있어서, 항-PD1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제가 항체인 방법.
- [0319] 21. 실시양태 19 또는 20에 있어서, 항-PD1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제가 항-GITR 효능제 항체의 투여 전에 투여되는 것인 방법.
- [0320] 22. 실시양태 21에 있어서, 항-GITR 효능제 항체 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제가 주입에 의해 정맥 내로 투여되는 것인 방법.
- [0321] 23. 실시양태 22에 있어서, 항-GITR 효능제 항체의 주입이 항-PD1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제의 주입이 종료되고 10-120분 후에 개시되는 것인 방법.
- [0322] 24. 실시양태 23에 있어서, 항-GITR 효능제 항체의 주입이 항-PD1 또는 항-PD-L1 길항제 작용제의 주입이 종료되고 30-60분 후에 개시되는 것인 방법.
- [0323] 25. 실시양태 24에 있어서, 암이 폐암 또는 자궁경부암인 방법.
- [0324] 26. 실시양태 23에 있어서, 항-GITR 효능제 항체 및 항-PD-1 또는 항-PD-L1 길항제 항체가 공동-주입되는 것인 방법.
- [0325] 27. 실시양태 1-26 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 면역-종양학 작용제로 치료받지 않은 것인 방법.
- [0326] 28. 실시양태 27에 있어서, 대상체가 이전에 1년 내에 면역-종양학 작용제로 치료받지 않은 것인 방법.
- [0327] 29. 실시양태 1-26 및 28 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 또 다른 면역-종양학 작용제 요법에 대해 반응성이 지 않거나 또는 저항성인 방법.
- [0328] 30. 실시양태 29에 있어서, 다른 면역-종양학 작용제 요법이 PD-1 또는 PD-L1 길항제 요법인 방법.
- [0329] 31. 실시양태 1-30 중 어느 하나에 있어서, 항-GITR 효능제 Ab가 28F3.IgG1의 VH CDR1, CDR2, CDR3 및 VL CDR1, CDR2, CDR3을 포함하는 것인 방법.
- [0330] 32. 실시양태 1-31 중 어느 하나에 있어서, 항-GITR 효능제 Ab가 28F3.IgG1의 VH 및 VL 서열에 각각 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 99% 또는 100% 동일한 VH 및 VL 쇄를 포함하는 것인 방법.
- [0331] 33. 실시양태 1-32 중 어느 하나에 있어서, 항-GITR 효능제 Ab가 28F3.IgG1의 중쇄 및 경쇄 서열에 각각 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 99% 또는 100% 동일한 중쇄 (임의로 중쇄의 C-말단 리신 부재) 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.
- [0332] 34. 실시양태 1-33 중 어느 하나에 있어서, 조합 요법인 경우, 니볼루맙의 VH CDR1, CDR2, CDR3 및 VL CDR1, CDR2, CDR3을 포함하는 항-PD-1 Ab와 함께 투여되는 것인 방법.
- [0333] 35. 실시양태 34에 있어서, 항-PD-1 Ab가 니볼루맙의 VH 및 VL 서열에 각각 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 99% 또는 100% 동일한 VH 및 VL 쇄를 포함하는 것인 방법.

- [0334] 36. 실시양태 35에 있어서, 항-PD-1 Ab가 니볼루맙의 중쇄 및 경쇄 서열에 각각 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 99% 또는 100% 동일한 중쇄 (임의로 중쇄의 C-말단 리신 부재) 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.
- [0335] 37. 실시양태 1-33 중 어느 하나에 있어서, 조합 요법인 경우, 12A4의 VH CDR1, CDR2, CDR3 및 VL CDR1, CDR2, CDR3을 포함하는 항-PD-L1 Ab와 함께 투여되는 것인 방법.
- [0336] 38. 실시양태 34에 있어서, 항-PD-L1 Ab가 12A4의 VH 및 VL 서열에 각각 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 99% 또는 100% 동일한 VH 및 VL 쇄를 포함하는 것인 방법.
- [0337] 39. 실시양태 35에 있어서, 항-PD-L1 Ab가 12A4의 중쇄 및 경쇄 서열에 각각 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 99% 또는 100% 동일한 중쇄 (임의로 중쇄의 C-말단 리신 부재) 및 경쇄를 포함하는 것인 방법.
- [0338] 40. 실시양태 1-39 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 동일한 질환에 대해 상이한 치료제로 치료받지 않은 것인 방법.
- [0339] 41. 실시양태 40에 있어서, 상이한 치료제가 면역-종양학 작용제가 아닌 것인 방법.

[0340] 표 2: 서열

SEQ ID	설명	서열
1	인간 GITR 이소형 1	MAQHGMAGAFRALCGLALLCALSLGQRPTGGPGCGPGR LLLGTTGTDARCCRVHTTRCCRDYPGEECCSEWDCMCVQ PEFHCGDPCCTTCRHHPCPPGQGVQSQGKFSFGFQCID CASGTFSGGHEGHCKPWTDCQFGFLTVPFNKTHNAV CVPGSPPAEPLGWLTIVLLAVAACVLLLTSAQLGLHIW QLRSQCMWPRETQLLLEVPSTEDARSCQFPFEEERGER SAEEKGRGLDLWV
2	인간 GITR 이소형 2	MAQHGMAGAFRALCGLALLCALSLGQRPTGGPGCGPGR LLLGTTGTDARCCRVHTTRCCRDYPGEECCSEWDCMCVQ PEFHCGDPCCTTCRHHPCPPGQGVQSQGKFSFGFQCID CASGTFSGGHEGHCKPWTDCWRCRRRPKTPEAASSPR KSGASDRQRRRGWETCGCEPGRPPGPPTAASPSPGAP QAAGALRSALGRALLPWQQKWVQEGGSDQRPGPCSSAA AAGPCRRERETQSWPPSSLAGPDGVGS
3	인간 GITR 이소형 3	MAQHGMAGAFRALCGLALLCALSLGQRPTGGPGCGPGR LLLGTTGTDARCCRVHTTRCCRDYPGEECCSEWDCMCVQ PEFHCGDPCCTTCRHHPCPPGQGVQSQGKFSFGFQCID CASGTFSGGHEGHCKPWTDCQFGFLTVPFNKTHNAV CVPGSPPAEPLGWLTIVLLAVAACVLLLTSAQLGLHIW QLRKTQLLLEVPSTEDARSCQFPFEEERGERSAEEKGR LGDLWV
4	인간 GITR (성숙)	QRPTGGPGCGPGRLLLGTTGTDARCCRVHTTRCCRDYPG EECCSEWDCMCVQPEFHCGDPCCTTCRHHPCPPGQGVQ SQGKFSFGFQCIDCASGTFSGGHEGHCKPWTDCQFGF LTVFPNKNTHNAVCPVPGSPPAEP
5	시노몰구스 GITR	MCASGTLCCALLCAASLGQRPTGGPGCGPGRLLLGTTG KDARCCRVHPTTRCCRDYQGECCSEWDCVCVQPEFHCG NPCCTTCQHHPCPSGQGVQPQGKFSFGFRVCVDCALGTF SRGHDGHCKPWTDCQFGFLTVPFNKTHNAVCPVPGSP PAEPPGWLTIILLAVAACVLLLTSAQLGLHIWQLRSQP TGPRETQLLLEVPSTEDASSCQFPFEEERGERLAEEKG RLGDLWV
6	인간 GITR-L	MTLHPSPITCEFLFSTALISPKMCLSHLENMPLSHSRT QGAQRSSWKWLFCISIVMLLFLCSFSWLIFIFLQLETA KEPCMAKFGPLPSKWQMASSEPPCVNKVSDWKLEILQN GLYLIYGQVAPNANYNDVAPFEVRLYKNKDMIQTLTNK SKIQNVGGTYELHVGDTIDLI FNSEHQVLKNNTYWGII LLANPQFIS
7	인간 IgG1 불변 도메인	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA

[0341]

		PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
8	인간 IgG1 불변 도메인 (동중이형 변이체)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
9	인간 IgG1 불변 도메인, L234A, L235E, 및 G237A 돌연변이 포함	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
10	인간 IgG1 불변 도메인, A330S 및 P331S 돌연변이 포함	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KV SNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
11	인간 IgG1.1 불변 도메인 (L234A, L235E, G237A, A330S, 및 P331S 돌연변이)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPA PEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

[0342]

		NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
12	인간 IgG1 카파 경쇄 불변 영역 (CL)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
13	28F3 (VH)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVIWEYSNKKYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGDYGGMDVW GQGTITVTVSS
14	28F3 (VL)	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQ KPGKAPKLLIYDASSLESQVPSRFGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSTYPTFGQGTKLEIK
15	28F3 (전장 야생형 중쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLE WVAVIWEYSNKKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARGGSMVRGDYGGMDVWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRCCKVEE PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTTLVHQLDNLNGKEY KCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
16	28F3 (전장 야생형 경쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKL LIYDASSLESQVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFN STYPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
17	28F3.IgG1 (VH + IgG1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLE WVAVIWEYSNKKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARGGSMVRGDYGGMDVWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTTLVHQLDNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
18	28F3.IgG1.1 (VH + IgG1.1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLE WVAVIWEYSNKKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARGGSMVRGDYGGMDVWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAEEAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTTLVHQLDNLN GKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
19	28F3.IgG1 (VL + CL)	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKL LIYDASSLESQVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFN STYPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKA DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
20	28F3 VH CDR1	SYGMH

[0343]

21	28F3 VH CDR2	VIWYEGSNKYYADSVKG
22	28F3 VH CDR3	GGSMVRGDYYYGMDV
23	28F3 VL CDR1	RASQGISSALA
24	28F3 VL CDR2	DASSLES
25	28F3 VL CDR3	QQFNSSYPYT
26	19D3 (VH)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGFWVR QAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKFYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGQLDYVVYVMDVWG QGTITVTVSS
27	19D3 (VL)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYT FGQGTKLEIK
28	19D3 (전장 야생형 중쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGFWVR QAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKFYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGQLDYVVYVMDVWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVE CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV VSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
29	19D3 (전장 야생형 경쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
30	19D3.IgG1 (VH + IgG1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGFWVR QAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKFYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGQLDYVVYVMDVWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGDSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
31	19D3.IgG1.1 (VH + IgG1.1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGFWVR QAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKFYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGQLDYVVYVMDVWG

[0344]

		QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
32	19D3.IgG1 (VL + CL)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
33	19D3 VH CDR1	SYGFH
34	19D3 VH CDR2	VIWYAGSNKFYADSVKG
35	19D3 VH CDR3	GGQLDYYYYYVMDV
36	19D3 VL CDR1	RASQGISSWLA
37	19D3 VL CDR2	AASSLQS
38	19D3 VL CDR3	QQYNSYPYT
39	18E10 (VH)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRIAVAFYYSMDVWG QGTTVTVSS
40	18E10 (VL)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK
41	18E10 (전장 야생형 중쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRIAVAFYYSMDVWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV <u>KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u> <u>VVTVPSSNFGTQTYTCNVNHHKPSNTKVDKTVKCCVE</u> <u>CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV</u> <u>DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV</u> <u>VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTK</u> <u>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP</u> <u>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTV</u> <u>DKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
42	18E10 (전장 야생형 경쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS <u>VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDN</u> <u>ALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHK</u> <u>VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</u>

[0345]

43	18E10.IgG1 (VH + IgG1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKYIYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRIAVAFYYSDMVWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
44	18E10.IgG1.1 (VH + IgG1.1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKYIYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRIAVAFYYSDMVWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDK THTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
45	18E10.IgG1 (VL + CL)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
46	18E10 VH CDR1	SYGMH
47	18E10 VH CDR2	VIWIYAGSNKYIYADSVKG
48	18E10 VH CDR3	GGRIAVAFYYSDMV
49	18E10 VL CDR1	RASQGISSWLA
50	18E10 VL CDR2	AASSLQS
51	18E10 VL CDR3	QQYNSYPYT
52	3C3 (VH)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIR QPPGKGLEWIGKINHSGNTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLGAFDAFDIWGQGTMTV VSS
53	3C3 (VL1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK

[0346]

54	3C3 (VL2)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGPGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNWHTFGQGTKLEIK
55	3C3 (전장 야생형 중쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIR QPPGKGLEWIGKINHSGNTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLGAFDAFDIWGQGTMTV VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
56	3C3 L1 (전장 야생형 경쇄 1) 불변 영역은 밑줄표시됨	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC
57	3C3 L2 (전장 야생형 경쇄 2) 불변 영역은 밑줄표시됨	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGPGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNWHTFGQGTKLEIKRTVAAPSV FIIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC
58	3C3.IgG1 (VH + IgG1)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIR QPPGKGLEWIGKINHSGNTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLGAFDAFDIWGQGTMTV VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
59	3C3.IgG1.1 (VH + IgG1.1)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIR QPPGKGLEWIGKINHSGNTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLGAFDAFDIWGQGTMTV VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE

[0347]

		PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
60	3C3.IgG1 (VL1 + CL)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISWLAAYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
61	3C3IgG1.2 (VL2 + CL)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSSYLAAYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGPGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWHTFGQGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
62	3C3 VH CDR1	GYWT
63	3C3 VH CDR2	KINHSNTNYPNLSKS
64	3C3 VH CDR3	LGAFDAFDI
65	3C3 VL1 CDR1	RASQGISWLA
66	3C3 VL1 CDR2	AASSLQS
67	3C3 VL1 CDR3	QQYNSYPYT
68	3C3 VL2 CDR1	RASQGVSSYLA
69	3C3 VL2 CDR2	DASNRAT
70	3C3 VL2 CDR3	QQRSNWHT
71	2G6 (VH)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFI LSDYGMHWVRQAPGKGLEWTVIWDGSKNFYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGGRLATGHFYYVMDVWGQGT TTVTVSS
72	2G6 (VL)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISWLAAYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK
73	2G6 (전장 야생형 중쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFI LSDYGMHWVRQAPGKGLEWTVIWDGSKNFYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGGRLATGHFYYVMDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTV ERKCCV <u>ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS</u> VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK

[0348]

		KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSGFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
74	2G6 (전장 야생형 경쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISWLAAYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNsYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRQAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
75	2G6.IgG1 (VH + IgG1)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFI ~~LS~~ DYGMHWVR QAPGKGLEWTVIWIYDGSNKFYVDSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGGRLATGHFYVMDVW GQGT ~~TV~~ TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
76	2G6.IgG1.1 (VH + IgG1.1)	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFI ~~LS~~ DYGMHWVR QAPGKGLEWTVIWIYDGSNKFYVDSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGGRLATGHFYVMDVW GQGT ~~TV~~ TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
77	2G6.IgG1 (VL + CL)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISWLAAYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNsYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRQAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
78	2G6 VH CDR1	DYGMH
79	2G6 VH CDR2	VIWIYDGSNKFYVDSVKG
80	2G6 VH CDR3	GGRLATGHFYVMDV
81	2G6 VL CDR1	RASQGISWLA

[0349]

82	2G6 VL CDR2	AASSLQS
83	2G6 VL CDR3	QQYNSYPYT
84	8A6 (VH)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSSYGMQWVR QAPGKGLEWVAVIWIYEGSNKYYADSVKGRFTISRENSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLMVRGLFYYGMDVW GQGT ~~TTVT~~ VSS
85	8A6 (VL)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQGISSALAWYQQ KPGKAPKFLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFN ~~SY~~ PYTFGQGT ~~KLEIK~~
86	8A6 (전장 야생형 중쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSSYGMQWVR QAPGKGLEWVAVIWIYEGSNKYYADSVKGRFTISRENSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLMVRGLFYYGMDVW GQGT ~~TTVT~~ VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTV ~~PSS~~ NFGTQTYTCNV ~~DK~~ PSNTKVDK ~~TV~~ ERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLT ~~VV~~ HQDLN ~~GE~~ YKCKVSNKGLPAPIEK ~~TI~~ SKT KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPMLDSG ~~SF~~ FLY ~~SK~~ LTV ~~DK~~ S RWQQGNV ~~F~~ SCSV ~~M~~ HEALHNHYTQKSLSLSPGK
87	8A6 (전장 야생형 경쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQGISSALAWYQQ KPGKAPKFLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFN ~~SY~~ PYTFGQGT ~~KLEIK~~ RTVAAPS VFI ~~F~~ PPSDEQLKSGTASV ~~V~~ CLLN ~~N~~ FYPREAKVQW ~~K~~ VDN ALQSGNSQESVTEQDSK ~~ST~~ YSL ~~S~~ STLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVT ~~K~~ SFNRGEC
88	8A6.IgG1 (VH + IgG1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSSYGMQWVR QAPGKGLEWVAVIWIYEGSNKYYADSVKGRFTISRENSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLMVRGLFYYGMDVW GQGT ~~TTVT~~ VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTV ~~PSS~~ SLGTQTYICNV ~~NH~~ KPSNTKVDK ~~R~~ VEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDLN ~~GE~~ YKCKVSNKALPAPIEK ~~T~~ ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG ~~SF~~ FLY ~~SK~~ LTV ~~DK~~ SRWQQGNV ~~F~~ SCSV ~~M~~ HEALHNHYTQKSLSLSPG
89	8A6.IgG1.1 (VH + IgG1.1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSSYGMQWVR QAPGKGLEWVAVIWIYEGSNKYYADSVKGRFTISRENSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLMVRGLFYYGMDVW GQGT ~~TTVT~~ VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTV ~~PSS~~ SLGTQTYICNV ~~NH~~ KPSNTKVDK ~~R~~ VEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV

[0350]

		TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
90	8A6.IgG1 (VL + CL)	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQ KPGKAPKFLIYDASSLESQVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSTYPTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
91	8A6 VH CDR1	SYGMQ
92	8A6 VH CDR2	VIWYEGSNKYYADSVKG
93	8A6 VH CDR3	GGLMVRGLFYYGMDV
94	8A6 VL CDR1	RASQGISSALA
95	8A6 VL CDR2	DASSLES
96	8A6 VL CDR3	QQFNSTYPT
97	9G7 (VH)	EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSTVWMSWVR QAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLHTEDTAVYYCTTGQLIPYSYYYGMDV WGQGTSTVTVSS
98	9G7 (VL1)	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS SRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTKVEIK
99	9G7 (VL2)	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVTSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPERFSGSGSGTDFTLTIS SRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK
100	9G7 (전장 야생형 중쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSTVWMSWVR QAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLHTEDTAVYYCTTGQLIPYSYYYGMDV WGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
101	9G7 L2 (전장 야생형 경쇄 2) 불변 영역은 밑줄표시됨	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVTSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPERFSGSGSGTDFTLTIS SRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0351]

102	9G7.IgG1 (VH + IgG1)	EVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSTVWMSWVR QAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLHTEDTAVYYCTTGQLIPYSYYYGMDV WGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
103	9G7.IgG1.1 (VH + IgG1.1)	EVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSTVWMSWVR QAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLHTEDTAVYYCTTGQLIPYSYYYGMDV WGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSC DKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
104	9G7.IgG1 (VL1 + CL)	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT SRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKH KDYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
105	9G7.IgG1.2 (VL2 + CL)	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVTSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPERFSGSGSGTDFTLT SRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKH KDYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
106	9G7 VH CDR1	TVWMS
107	9G7 VH CDR2	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG
108	9G7 VH CDR3	GQLIPYSYYYGMDV
109	9G7 VL1 CDR1	RASQSVSSSYLA
110	9G7 VL1 CDR2	GASSRAT
111	9G7 VL1 CDR3	QQYGSSPWT
112	9G7 VL2 CDR1	RASQSVTSSSYLA
113	9G7 VL2 CDR2	GASSRAT
114	9G7 VL2 CDR3	QQYGSSPIT

[0352]

115	14E3 (VH)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR QPPGKGLEWIGEINHSGNTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARFGSNDAFDIWGQGTMTV VSS
116	14E3 (VL)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISWLAAYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGQGTKVEIK
117	14E3 (전장 야생형 중쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR QPPGKGLEWIGEINHSGNTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARFGSNDAFDIWGQGTMTV VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
118	14E3 (전장 야생형 경쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISWLAAYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
119	14E3.IgG1 (VH + IgG1)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR QPPGKGLEWIGEINHSGNTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARFGSNDAFDIWGQGTMTV VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
120	14E3.IgG1.1 (VH + IgG1.1)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR QPPGKGLEWIGEINHSGNTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARFGSNDAFDIWGQGTMTV VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPP

[0353]

		CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAKGQ PREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
121	14E3.IgG1 (VL + CL)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
122	14E3 VH CDR1	GYYS
123	14E3 VH CDR2	EINHSNGNTYYNPSLKS
124	14E3 VH CDR3	FGSNDAFDI
125	14E3 VL CDR1	RASQGISSWLA
126	14E3 VL CDR2	AASSLQS
127	14E3 VL CDR3	QQYNSYPPT
128	19H8 (VH)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVR QAPGKGLEWMAVIWYGGSNKFYADSVKGRFTISRDNK NSLSLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAMVRGVYYGMDVW GQGTITVTVSS
129	19H8 (VL1)	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQ KPGKAPKFLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSYPQTFGQGTKVEIK
130	19H8 (VL2)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK
131	19H8 (전장 야생형 중쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVR QAPGKGLEWMAVIWYGGSNKFYADSVKGRFTISRDNK NSLSLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAMVRGVYYGMDVW GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTIVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK KGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
132	19H8 L1 (전장 야생형 경쇄 1) 불변 영역은 밑줄표시됨	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQ KPGKAPKFLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSYPQTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRKAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0354]

133	19H8 L2 (전장 야생형 경쇄 2)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
134	19H8.IgG1 (VH + IgG1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVR QAPGKGLEWMAVIWYGGSNKFYADSVKGRFTISRDNSK NSLSLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAMVRGVYYGMDVW GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG
135	19H8.IgG1.1 (VH + IgG1.1)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVR QAPGKGLEWMAVIWYGGSNKFYADSVKGRFTISRDNSK NSLSLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAMVRGVYYGMDVW GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
136	19H8.IgG1 (VL1 + CL)	AIQLTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSALAWYQQ KPGKAPKFLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNSTYPTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
137	19H8.IgG1.2 (VL2 + CL)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
138	19H8 VH CDR1	NYGMH

[0355]

139	19H8 VH CDR2	VIWYGGSNKFYADSVKG
140	19H8 VH CDR3	GGAMVRGVYYGMDV
141	19H8 VL1 CDR1	RASQGISSALA
142	19H8 VL1 CDR2	DASSLES
143	19H8 VL1 CDR3	QQFNSTPQT
144	19H8 VL2 CDR1	RASQSVSSYLA
145	19H8 VL2 CDR2	DASNRAT
146	19H8 VL2 CDR3	QQRSNWPLT
147	28F3 (VH) 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATGGTATGAAGGAAGTAATAAATATTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGAGTA TGGTTCGGGGGGACTACTACTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
148	28F3 (VL) 뉴클레오티드 서열	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA ACAGTTTAATAGTTACCCGTACACTTTTGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAA
149	28F3 (전장 야생형 중쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATGGTATGAAGGAAGTAATAAATATTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGAGTA TGGTTCGGGGGGACTACTACTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCAC <u>CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA</u> <u>GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG</u> <u>GTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCGTG</u> <u>GAAGTCAGGCGCTCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCC</u> <u>CAGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC</u> <u>AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCA</u> <u>GACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACA</u> <u>CCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTC</u> <u>GAGTGCCACCGTGCCAGCACCACTGTGGCAGGACC</u>

[0356]

		GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCT GAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAG GCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCC TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA CTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
150	28F3 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAG GAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAG TGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCTCCTAAGCTC CTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT TCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCTACCATCAGCAG CCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACTTATTACTGTCAACAGTTTAAT AGTTACCCGTACACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAAC GAAGTGTGGCTGCACCATCTGTCTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAC TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
151	28F3.IgG1 (VH + IgG1) 뉴클레오티드 서열	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg aaggaagtaa taaatattat gcagactccg tgaagggccg attcaccato tccagagaca attccaagaa cacgctgtat ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg agtatggttc ggggggacta ctactacggt atggacgtct ggggccaaag gaccacggtc accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctccctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctgggtca aggactactt ccccgaaaccg gtgacgggtg cgtggaaactc aggcgcctg accagcggcg tgcacacctt cccggtgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaactctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt ctctctcttc ccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc

[0357]

		aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtgggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaagggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaacccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccagggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggccttctat ccagcgcaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggtt ga
152	28F3.IgG1.1 (VH + IgG1.1) 뉴클레오티드 서열	caggtgcagc tgggtggagt tgggggaggc gtggtccagc ctgggagggt cctgagactc tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg aaggaaagtaa taaatattat gcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg agtatggttc ggggggacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctccccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgccgtgtca aggactactt ccccgaaaccg gtgacgggtg cgtggaactc aggcgcctcg accagcggcg tgacacacct cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtgggtg ccgtgccctc cagcagcttg ggcaccacaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgaagggg ccccgctcgt ctctctcttc ccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtgggt gtggacgtga gccacgaaga cctgagggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtgggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaagggtc tccaacaaag ccctcccaag cagcatcgag aaaacccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccagggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggccttctat ccagcgcaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggtt ga
153	28F3.IgG1 (VL + CL) 뉴클레오티드 서열	gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaagtggt ggtcccatca aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct

[0358]

		gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accggtacac ttttggccag gggaccaagc tggagatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gtttag
154	19D3 (VH) 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA ACCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCTTCCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATGGTATGCTGGAAGTAATAAATTCTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTAAGAGCCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGACAGT TGGACTACTACTATTACGTTATGGACGTCTGGGGC CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
155	19D3 (VL) 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGTGCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCTGGTATCAGCAG AAACCAGAGAAAGCCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCA ACAGTATAATAGTTACCCGTACACTTTTGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAA
156	19D3 (전장 야생형 중쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA ACCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCTTCCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATGGTATGCTGGAAGTAATAAATTCTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTAAGAGCCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGACAGT TGGACTACTACTATTACGTTATGGACGTCTGGGGC CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAA <u>GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGA</u> <u>GCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC</u> <u>AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAA</u> <u>CTCAGGCGCTCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCAG</u> <u>CTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC</u> <u>GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGAC</u> CTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCA

[0359]

		AGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAG TGCCACCCGTGCCAGCACACCTGTGGCAGGACCGTC AGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCTCA TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCTGTG GTCAGCGTCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGGCC TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA CAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCCGGGTAAA
157	19D3 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오타이드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGAGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCA ACAGTATAATAGTTACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC TGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGA GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCGTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCCGCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
158	18E10 (VH) 뉴클레오타이드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATGGTATGCTGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGGCGTA TAGCAGTGGCCTTCTACTACAGTATGGACGCTCTGGGGC CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

[0360]

159	18E10 (VL) 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTGGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGAGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCA ACAGTATAATAGTTACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAA
160	18E10 (전장 야생형 중쇄) 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATGGTATGCTGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGGCGTA TAGCAGTGGCCTTCTACTACAGTATGGACGTCTGGGGC CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAA GGGCCCATCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGA GCACCTCCGAGAGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAA CTCAGGCGCTCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCAG CTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGAC CTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAG TGCCACCCGTGCCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTC AGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCA TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCTGTGTG GTCAGCGTCTCACCCTTGTGCACCAGGACTGGCTGAA CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCC TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAA GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA CAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCCGGGTAAA

[0361]

161	18E10 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGAGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCA ACAGTATAATAGTTACCCGTACACTTTTGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCT <u>GTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC</u> <u>TGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT</u> <u>ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAAC</u> <u>GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGA</u> <u>GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA</u> <u>CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA</u> <u>GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC</u> <u>GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT</u>
162	3C3 (VH) 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAACTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATG GTGGGTCCCTTCAGTGGTTACTACTGGACCTGGATCCGC CAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAAAAT CAATCATAGTGGAAACACCAACTACAACCCGTCCCTCA AGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAAC CAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGA CACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACTGGGGGCCCTTTG ATGCTTTTGATATCTGGGGCAAGGGACAATGGTCACC GTCTCTTCA
163	3C3 (VL1) 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGAGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCA ACAGTATAATAGTTACCCGTACACTTTTGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAA
164	3C3 (VL2) 뉴클레오티드 서열	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGGGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTG GCAGTGGGCCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGCGTAGCAACTGGCACACTTTTGCCAGGGGACCA AGCTGGAGATCAAA

[0362]

165	3C3 (전장 야생형 중쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	CAGGTGCAACTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATG GTGGGTCTTCAGTGGTTACTACTGGACCTGGATCCGC CAGCCCCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAAAAT CAATCATAGTGGAAACACCAACTACAACCCGTCCCTCA AGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAAC CAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGA CACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACTGGGGGCCTTTG ATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC GTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC CCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG AGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCG TGCCACAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTT CCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTG AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC GTCTTCACCGTCTTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCG GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC TCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT CTCCGGGTAAA
166	3C3 L1 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGAGAAAGCCCCAAGTCCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCA ACAGTATAATAGTTACCCGTACACTTTTGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC

[0363]

		<u>TGGA</u> <u>ACTGC</u> <u>CTCTG</u> <u>TTGTG</u> <u>TGCTG</u> <u>CTGA</u> <u>ATAACT</u> <u>TTCT</u> <u>ATCC</u> <u>CAGAG</u> <u>AGGCCA</u> <u>AGTAC</u> <u>AGTGGA</u> <u>AGGTGG</u> <u>ATAAC</u> <u>GCCCTC</u> <u>CAATCG</u> <u>GGTAAC</u> <u>TCCAG</u> <u>GAGAGT</u> <u>GTCA</u> <u>CAGA</u> <u>GCAG</u> <u>GACAGCA</u> <u>AGGACAG</u> <u>CACCTAC</u> <u>AGCCTC</u> <u>AGCAGCA</u> <u>CCCTG</u> <u>ACGCTG</u> <u>AGCAA</u> <u>AGCAG</u> <u>ACTACG</u> <u>AGAAAC</u> <u>ACAAA</u> <u>GTCTAC</u> <u>GCCTG</u> <u>CGAAGT</u> <u>CACCCAT</u> <u>CAGGGC</u> <u>CTGAGCTC</u> <u>GCCCGT</u> <u>CACAA</u> <u>AGAGCTT</u> <u>CAAC</u> <u>AGGGG</u> <u>AGAGTGT</u>
167	3C3 L2 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	<u>GAAAT</u> <u>TGTGT</u> <u>TGACAC</u> <u>AGTCTC</u> <u>CAGCC</u> <u>ACCCTGT</u> <u>CTTT</u> <u>GTCTC</u> <u>CAGGG</u> <u>GAAAGAG</u> <u>CCACCCTC</u> <u>TCTGC</u> <u>AGGGCC</u> <u>CA</u> <u>GTCAG</u> <u>GTGT</u> <u>TAGCAG</u> <u>CTACTT</u> <u>AGCCTG</u> <u>GTACC</u> <u>AGCAG</u> <u>AAACCT</u> <u>TGGCC</u> <u>AGGCTCC</u> <u>CAGGCTC</u> <u>CTCAT</u> <u>CTATG</u> <u>ATGC</u> <u>ATCCA</u> <u>ACAGG</u> <u>GCCACTG</u> <u>GCATCC</u> <u>CAGCC</u> <u>AGGTT</u> <u>CAGTG</u> <u>GCAGT</u> <u>GGGCTG</u> <u>GGACAG</u> <u>ACTTCA</u> <u>CTCTCA</u> <u>CCATCAG</u> <u>AGCCTA</u> <u>GAGCCTG</u> <u>AAGATTT</u> <u>TGCAGTTT</u> <u>ATTACTG</u> <u>TCA</u> <u>GCAGC</u> <u>GTA</u> <u>GCAACTG</u> <u>GCACACT</u> <u>TTTGGCC</u> <u>AGGGG</u> <u>ACCA</u> <u>AGCTG</u> <u>GAGATCA</u> <u>AAACGA</u> <u>ACTGTG</u> <u>GCTGC</u> <u>ACCATCTG</u> <u>TC</u> <u>TTCAT</u> <u>CTTCC</u> <u>CGCCAT</u> <u>CTGATG</u> <u>AGCAGT</u> <u>TGAAAT</u> <u>CTGG</u> <u>AACTG</u> <u>CCTCTG</u> <u>TTGTGT</u> <u>GCCTG</u> <u>CTGA</u> <u>ATAACT</u> <u>TCTATC</u> <u>CCAG</u> <u>AGAGG</u> <u>CCAAAGTAC</u> <u>AGTGGA</u> <u>AGGTGG</u> <u>ATAACGCC</u> <u>CTCCA</u> <u>ATCGG</u> <u>TAAC</u> <u>TCCAG</u> <u>GAGAGT</u> <u>GTCA</u> <u>CAGAGCA</u> <u>GGACAG</u> <u>CAAGGACAG</u> <u>CACCTAC</u> <u>AGCCTC</u> <u>AGCAGC</u> <u>ACCC</u> <u>TGACG</u> <u>CTGAGCA</u> <u>AGCAG</u> <u>ACTACG</u> <u>AGAAAC</u> <u>ACAAAGTC</u> <u>TACGC</u> <u>CTGCGA</u> <u>AGTCAC</u> <u>CCATC</u> <u>AGGGC</u> <u>CTGAGCTC</u> <u>CGCC</u> <u>CGTC</u> <u>ACAAAG</u> <u>AGCTTCA</u> <u>ACAGGGG</u> <u>AGAGTGT</u>
168	2G6 (VH) 뉴클레오티드 서열	<u>CAGGT</u> <u>T</u> <u>CAGCTG</u> <u>GTGG</u> <u>AGTCTG</u> <u>GGGG</u> <u>AGGCGT</u> <u>GGTCCA</u> <u>GCCTG</u> <u>GGGG</u> <u>GTCCCTG</u> <u>AGACTC</u> <u>TCTGTG</u> <u>CAGCGT</u> <u>CTG</u> <u>GATTCA</u> <u>TCTTG</u> <u>AGTGACT</u> <u>TGGCAT</u> <u>GCAGTGGG</u> <u>TCCGC</u> <u>CAGGCT</u> <u>CCAGG</u> <u>CAAGGG</u> <u>ACTGG</u> <u>AGTGGG</u> <u>TGACAG</u> <u>TTAT</u> <u>CTGGT</u> <u>ATGATG</u> <u>GAAAGTA</u> <u>ATAA</u> <u>ATTCTAT</u> <u>GTA</u> <u>ACTCCG</u> <u>TGAAG</u> <u>GGCCG</u> <u>ATTCA</u> <u>CCATCT</u> <u>CCAG</u> <u>AGACA</u> <u>ATTCCA</u> <u>AG</u> <u>AACAC</u> <u>GTGTAT</u> <u>CTGCAA</u> <u>ATGA</u> <u>ACAGC</u> <u>CTGAG</u> <u>AGTCGA</u> <u>GGAC</u> <u>ACGGCTG</u> <u>TGTATT</u> <u>ACTGTG</u> <u>CGAG</u> <u>AGGGG</u> <u>ACGTC</u> <u>TAGCA</u> <u>ACAGGTC</u> <u>ACTTCT</u> <u>ACTACG</u> <u>TTATG</u> <u>GACGTCTG</u> <u>GGCCA</u> <u>AGGG</u> <u>ACCACG</u> <u>GTAC</u> <u>CGTCTC</u> <u>CTCA</u>
169	2G6 (VL) 뉴클레오티드 서열	<u>GACAT</u> <u>CCAGATG</u> <u>ACCCAGT</u> <u>CTCCAT</u> <u>CCTCA</u> <u>CTGTCTG</u> <u>C</u> <u>ATCTG</u> <u>TAGG</u> <u>AGACAG</u> <u>AGTAC</u> <u>CATCA</u> <u>CTTG</u> <u>TCGGG</u> <u>CGA</u> <u>GTCAG</u> <u>GTATT</u> <u>TAGCAG</u> <u>CTGGT</u> <u>TAGCCT</u> <u>GGTATC</u> <u>AGCAG</u> <u>AAACC</u> <u>AGAGAA</u> <u>AGCCCTA</u> <u>AGTCC</u> <u>CTGAT</u> <u>CTATG</u> <u>CTGC</u> <u>ATCCAG</u> <u>TTTGCAA</u> <u>AGTGGG</u> <u>TCCATCA</u> <u>AGGTT</u> <u>CAGCG</u> <u>GCAGT</u> <u>GGATCT</u> <u>GGGACAG</u> <u>ATTTCA</u> <u>CTCTCA</u> <u>CCATCAG</u> <u>C</u> <u>AGCCTG</u> <u>CAGCCTG</u> <u>AAGATTT</u> <u>TGCA</u> <u>ACTTAT</u> <u>TACTG</u> <u>CCA</u> <u>ACAGT</u> <u>ATAATAG</u> <u>TTACCCG</u> <u>TACACT</u> <u>TTTG</u> <u>CCAGGGG</u> <u>A</u> <u>CCAAG</u> <u>CTGG</u> <u>AGATCAA</u>
170	2G6 (전장 야생형 중쇄) 뉴클레오티드 서열	<u>CAGGT</u> <u>T</u> <u>CAGCTG</u> <u>GTGG</u> <u>AGTCTG</u> <u>GGGG</u> <u>AGGCGT</u> <u>GGTCCA</u> <u>GCCTG</u> <u>GGGG</u> <u>GTCCCTG</u> <u>AGACTC</u> <u>TCTGTG</u> <u>CAGCGT</u> <u>CTG</u> <u>GATTCA</u> <u>TCTTG</u> <u>AGTGACT</u> <u>TGGCAT</u> <u>GCAGTGGG</u> <u>TCCGC</u>

[0364]

	불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	CAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGACAGTTAT CTGGTATGATGGAAGTAATAAATTCTATGTAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGTTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGACGTC TAGCAACAGGTCACTTCTACTACGTTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCAC CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG GAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC CAGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCA GACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTC GAGTGCCACCGTGCCAGCACCACTGTGGCAGGACC GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCGAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCGGT GTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGTCACCAGGACTGGCT GAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG GCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA CTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
171	2G6 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오타이드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGAGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCA ACAGTATAATAGTTACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC TGGAAGTGCCTCTGTTGTGTCCTGCTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGA

[0365]

		GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCCGTACAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
172	8A6 (VH) 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATGGTATGAAGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAAAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGCGGTCTTA TGGTTCGGGGTCTCTTCTACTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCAC CGTCTCCTCA
173	8A6 (VL) 뉴클레오티드 서열	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAAGCTCCTAAGTTCTGATCTATGATGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA ACAGTTTAATAGTTACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAA
174	8A6 (전장 야생형 중쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAT ATGGTATGAAGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAAAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGCGGTCTTA TGGTTCGGGGTCTCTTCTACTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCAC CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG GAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCC CAGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCCA GACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTC GAGTGCCACCGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGACC GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGA

[0366]

		<u>CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGT</u> <u>GTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCT</u> <u>GAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG</u> <u>GCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACC</u> <u>AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC</u> <u>CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC</u> <u>TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATC</u> <u>GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA</u> <u>CTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCT</u> <u>CCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC</u> <u>AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT</u> <u>GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC</u> <u>TCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</u>
175	8A6 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	<u>GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC</u> <u>ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA</u> <u>GTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAG</u> <u>AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGTTCCTGATCTATGATGC</u> <u>CTCCAGTTTGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG</u> <u>GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC</u> <u>AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA</u> <u>ACAGTTTAATAGTTACCCGTACACTTTTGCCAGGGGA</u> <u>CCAAGCTGGAGATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATCT</u> <u>GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC</u> <u>TGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT</u> <u>ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC</u> <u>GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGA</u> <u>GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA</u> <u>CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA</u> <u>GTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC</u> <u>GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT</u>
176	9G7 (VH) 뉴클레오티드 서열	<u>GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTAAA</u> <u>GCCTGGGGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG</u> <u>GATTCACCTTTCAGTACCGTCTGGATGAGCTGGGTCCGC</u> <u>CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCGTAT</u> <u>TAAAAGCAAACTGATGGTGGGACAACAGACTACGCTG</u> <u>CACCCGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGAT</u> <u>TCAAAAAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCA</u> <u>CACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTACCACAGGGC</u> <u>AGCTGATCCCTTACTCCTACTACTACGGTATGGACGTC</u> <u>TGGGGCCAAGGGACCTCGGT CACCGTCTCCTCA</u>
177	9G7 (VL1) 뉴클레오티드 서열	<u>GAAATTGTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT</u> <u>GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA</u> <u>GTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG</u> <u>CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG</u> <u>TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA</u> <u>GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC</u>

[0367]

		AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTATGGTAGCTCACCGTGGACGTTCGGCCAAG GGACCAAGGTGGAAATCAAA
178	9G7 (VL2) 뉴클레오타드 서열	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTACCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGAGAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAG GGACACGACTGGAGATTAAA
179	9G7 (전장 야생형 중쇄) 뉴클레오타드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTAAA GCCTGGGGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTCAGTACCGTCTGGATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCGTAT TAAAAGCAAACCTGATGGTGGGACAACAGACTACGCTG CACCCGTGAAAGGCAGATTCAACCATCTCAAGAGATGAT TCAAAAAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCA CACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTACCACAGGGC AGCTGATCCCTTACTCCTACTACTACGGTATGGACGTC TGGGGCCAAGGGACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGCTTC CACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT CCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTG GTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCT TCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCATCATGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGG GGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCAGAACCCCAAGG ACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACG TACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCA ACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA GAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCCTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTC

[0368]

		<u>CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA</u> <u>AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA</u>
180	9G7 L2 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTACCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGAGAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAG GGACACGACTGGAGATTAAACGAACCTGTGGCTGCACCA TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA <u>ATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACT</u> <u>TCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGAT</u> <u>AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTAC</u> <u>AGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA</u> <u>GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC</u> <u>AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG</u> <u>CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT</u>
181	9G7 L1 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTG TCAGCAGTATGGTAGCTCACCGTGGACGTTTCGGCCAAG GGACCAAGGTGGAAATCAAACGAACCTGTGGCTGCACCA TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA <u>ATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACT</u> <u>TCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGAT</u> <u>AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTAC</u> <u>AGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA</u> <u>GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC</u> <u>AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAG</u> <u>CTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT</u>
182	14E3 (VH) 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATG GTGGGTCCCTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC CAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAGAAAT CAATCATAGTGGAACACCTACTACAACCCGTCCCTCA AGAGTCGCGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAAC CAGTTATCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGA CACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATTTGGGAGTAATG ATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC GTCTCTTCA

[0369]

183	14E3 (VL) 뉴클레오티드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGAGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCA ACAGTATAATAGTTACCCTCCGACGTTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAATCAAA
184	14E3 (전장 야생형 중쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAA GCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATG GTGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC CAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAGAAAT CAATCATAGTGGAACACCTACTACAACCGTCCCTCA AGAGTCGCGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAAC CAGTTATCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGA CACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGATTTGGGAGTAATG ATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC GTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAA CCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG CGGCGTGACACCTTCCCGCTGTCTTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG AGCCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCG TGCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTT CCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTG AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC GTCTTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCCG GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGAC CACGCCTCCCGTGTCTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC TCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT CTCCGGGTAAA

[0370]

185	14E3 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGAGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCA ACAGTATAATAGTTACCCTCCGACGTTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCT <u>GTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC</u> <u>TGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT</u> <u>ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAAC</u> <u>GCCCTCCAATCGGGTAAC</u> <u>TCCAGGAGAGTGTCACAGA</u> <u>GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA</u> <u>CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA</u> <u>GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC</u> <u>GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT</u>
186	19H8 (VH) 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAACATAGGCATGCAGTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGATGGCAGTTAT ATGGTATGGTGGAGTAATAAAATTCTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACTCGCTGTCTCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGGGCTA TGGTTCGGGGAGTCTACTACTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCAC CGTCTCCTCA
187	19H8 (VL1) 뉴클레오티드 서열	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGTTCCTGATCTATGATGC CTCCAGTTTGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA ACAGTTTAAATAGTTACCCTCAGACGTTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAAATCAAA
188	19H8 (VL2) 뉴클레오티드 서열	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCA GCAGCGTAGCAACTGGCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAA

[0371]

189	19H8 (전장 야생형 중쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTAACATATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGATGGCAGTTAT ATGGTATGGTGGAAAGTAATAAATTCTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACTCGCTGTCTCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGGGCTA TGGTTCGGGGAGTCTACTACTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCAC CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG GAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCC CAGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCA GACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTC GAGTGCCCAACCGTGCCAGCACCACTGTGGCAGGACC GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGT GTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGTGACACGAGACTGGCT GAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG GCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCC TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCACGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA CTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
190	19H8 L1 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGTTCCTGATCTATGATGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA ACAGTTTAAATAGTTACCTCAGACGTTTCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC

[0372]

		<u>TGGA</u> <u>ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT</u> <u>ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC</u> <u>GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGA</u> <u>GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA</u> <u>CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA</u> <u>GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC</u> <u>GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT</u>
191	19H8 L2 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오티드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGC ATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTAGAGCCTGAAGATTTGTCAGTTTATTACTGTCA GCAGCGTAGCAACTGGCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC <u>TGGA</u> <u>ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT</u> <u>ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC</u> <u>GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGA</u> <u>GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA</u> <u>CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA</u> <u>GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC</u> <u>GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT</u>
192	VH 3-33 (28F3, 18E10, 19D3, 2G6, 8A6, 19H8)	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVIWDGSKNYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
193	VH 3-10 (28F3, 8A6)	MVRG
194	VH 3-10 (9G7)	YYYG
195	VH 3-10 (19H8)	YYY
196	VH JH6 (28F3, 19H8)	YYYGMDVWGQGTTVTVSS
197	VH JH6 (18E10, 2G6, 8A6)	YYGMDVWGQGTTVTVSS
198	VH JH6 (19D3, 9G7)	YYYYYGMVWGQGTTVTVSS
199	VH 6-19 (18E10)	IAVA
200	VH 3-16 (19D3)	DY
201	VH 4-34 (3C3, 14E3)	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR QPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAR
202	VH JH3 (3C3, 14E3)	DAFDIWGQGTMTVTVSS
203	VH 3-15 (9G7)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVR QAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT
204	VL L18 (28F3, 8A6, 19H8VK1)	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQ KPGKAPKLLIYDASSLESVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNYY

[0373]

205	VL JK2 (28F3, 18E10, 19D3, 3C3VK1, 8A6, 2G6)	YTFGQGTKLEIK
206	VL JK2 (3C3VK2)	TFGQGTKLEIK
207	VL L15 (18E10, 19D3, 3C3VK1, 2G6, 14E3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ KPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYNSY
208	VL L20 (3C3VK2)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNW
209	VL A27 (9G7VK1, 9G7VK2)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT SRLEPEDFAVYYCQQYGSS
210	VL JK1 (9G7VK1)	WTFGQGTKVEIK
211	VL JK1 (14E3, 19H8VK1)	TFGQGTKVEIK
212	VL JK5 (9G7VK2)	ITFGQGTRLEIK
213	VL L6 (19H8VK2)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQ KPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQRSNW
214	VL JK4 (19H8VK2)	LTFGGGTKVEIK
215	GITR 에피토프	QRPTGGPGCGPGRLLLTGTGDARCCRVHTTRCCRDYPG E
216	GITR 에피토프	QRPTGGPGCGPGRLLLTGTGT
217	GITR 에피토프 (영역 1)	PTGGPGCGPGRLLLTGTGT
218	GITR 에피토프 (영역 2)	CRDYPGEE
219	펩티드 링커	PVGVV
220	중쇄 C-말단	LSPGK
221	G2 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNF GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVECPGPCAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTIVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
222	G2(C219S) 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNF GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVECPGPCAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTIVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0374]

223	G2.g1 변형된 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNF GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVECPFCPEL LGGPSVFLLPCKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
224	G2.g1.1 변형된 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNF GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVECPFCAPPV AGPSVFLLPCKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
225	G2(C219S).g1 변형된 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNF GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVECPFCPEL LGGPSVFLLPCKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
226	G2(C219S).g1.1 변형된 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNF GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVECPFCAPPV AGPSVFLLPCKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
15	28F3 (VH + G2) 또는 28F3-IgG2	SEQ ID NO: 15
227	28F3 (VH + G2(C219S)) 또는 28F3-IgG2-C219S	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAVIWIYEGSNKYADSVKGRFTISRDNK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGDYYYGMDVW GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCV ECPPCPAPPVAGPSVFLLPCKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR

[0375]

		<u>VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK</u> <u>KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKS</u> <u>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
228	28F3 (VH + G2.g1) 또는 28F3-IgG2-IgG1	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWVAWIWYEGSNKYADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGDYYYGMDVW</u> <u>GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL</u> <u>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS</u> <u>SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCV</u> <u>ECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY</u> <u>RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK</u> <u>AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD</u> <u>IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK</u> <u>SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
229	28F3 (VH + G2.g1.1) 또는 28F3-IgG2-IgG1.1	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWVAWIWYEGSNKYADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGDYYYGMDVW</u> <u>GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL</u> <u>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS</u> <u>SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCV</u> <u>ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR</u> <u>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKA</u> <u>KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKS</u> <u>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
230	28F3 (VH + G2(C219S).g1) 또는 28F3-IgG2-C219S-IgG1	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWVAWIWYEGSNKYADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGDYYYGMDVW</u> <u>GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL</u> <u>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS</u> <u>SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCV</u> <u>ECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY</u> <u>RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK</u> <u>AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD</u> <u>IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK</u> <u>SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
231	28F3 (VH + G2(C219S).g1.1) 또는 28F3-IgG2-C219S-IgG1.1	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWVAWIWYEGSNKYADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGDYYYGMDVW</u> <u>GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL</u> <u>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS</u> <u>SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCV</u>

[0376]

		<u>ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYR</u> <u>VVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPSSIEKTISKA</u> <u>KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS</u> <u>RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
28	19D3 (VH + G2) 또는 19D3-IgG2	SEQ ID NO: 28
232	19D3 (VH + G2(C219S)) 또는 19D3-IgG2-C219S	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGFWVVR</u> <u>QAPGKGLEWVAWIYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGQLDYVVVMDVWG</u> <u>QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV</u> <u>KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u> <u>VVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKSCVE</u> <u>CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTFRV</u> <u>VSVLTVVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPAPIEKTISKTK</u> <u>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA</u> <u>VEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
233	19D3 (VH + G2.g1) 또는 19D3-IgG2-IgG1	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGFWVVR</u> <u>QAPGKGLEWVAWIYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGQLDYVVVMDVWG</u> <u>QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV</u> <u>KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u> <u>VVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVE</u> <u>CPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYR</u> <u>VVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKA</u> <u>KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS</u> <u>RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
234	19D3 (VH + G2.g1.1) 또는 19D3-IgG2-IgG1.1	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGFWVVR</u> <u>QAPGKGLEWVAWIYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGQLDYVVVMDVWG</u> <u>QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV</u> <u>KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u> <u>VVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVE</u> <u>CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRV</u> <u>VSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPSSIEKTISKAK</u> <u>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA</u> <u>VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
235	19D3 (VH + G2(C219S).g1) 또는	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGFWVVR</u> <u>QAPGKGLEWVAWIYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN</u>

[0377]

	19D3-IgG2-C219S-IgG1	<u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGQLDYYYYYVMDVWG</u> <u>QGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV</u> <u>KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u> <u>VVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVE</u> <u>CPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR</u> <u>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA</u> <u>KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS</u> <u>RWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
236	19D3 (VH + G2(C219S).g1.1) 또는 19D3-IgG2-C219S-IgG1.1	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGFWVR</u> <u>QAPGKGLEWVAWIYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGQLDYYYYYVMDVWG</u> <u>QGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV</u> <u>KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u> <u>VVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVE</u> <u>CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR</u> <u>VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK</u> <u>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA</u> <u>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
41	18E10 (VH + G2) 또는 18E10-IgG2	SEQ ID NO: 41
237	18E10 (VH + G2(C219S)) 또는 18E10-IgG2-C219S	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWVAWIYAGSNKYADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRIAVAFYYSMDVWG</u> <u>QGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV</u> <u>KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u> <u>VVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVE</u> <u>CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV</u> <u>VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTK</u> <u>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA</u> <u>VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
238	18E10 (VH + G2.g1) 또는 18E10-IgG2-IgG1	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWVAWIYAGSNKYADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRIAVAFYYSMDVWG</u> <u>QGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV</u> <u>KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u> <u>VVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVE</u> <u>CPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR</u> <u>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA</u> <u>KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</u>

[0378]

		<u>AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS</u> <u>RWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
239	18E10 (VH + G2.g1.1) 또는 18E10-IgG2-IgG1.1	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKYIADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRIAVAFYYSDVWG</u> <u>QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV</u> <u>KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u> <u>VVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVE</u> <u>CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV</u> <u>VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAK</u> <u>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA</u> <u>VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
240	18E10 (VH + G2(C219S).g1) 또는 18E10-IgG2-C219S-IgG1	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKYIADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRIAVAFYYSDVWG</u> <u>QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV</u> <u>KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u> <u>VVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVE</u> <u>CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR</u> <u>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA</u> <u>KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS</u> <u>RWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
241	18E10 (VH + G2(C219S).g1.1) 또는 18E10-IgG2-C219S-IgG1.1	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWVAVIWIYAGSNKYIADSVKGRFTISRDN</u> <u>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRIAVAFYYSDVWG</u> <u>QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV</u> <u>KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS</u> <u>VVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKSCVE</u> <u>CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV</u> <u>VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAK</u> <u>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA</u> <u>VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
242	3C3 (VH + G2) 또는 3C3-IgG2	<u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIR</u> <u>QPPGKGLEWIGKINHSGNTNPNPSLKSRVTISVDTSKN</u> <u>QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLGAFDAFDIWGQGTMTV</u> <u>VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE</u> <u>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS</u> <u>SNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCA</u> <u>PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED</u> <u>PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTV</u>

[0379]

		<u>VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP</u> <u>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN</u> <u>GQPENNYKTTPMLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNV</u> <u>FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
243	3C3 (VH + G2(C219S)) 또는 3C3-IgG2-C219S	<u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIR</u> <u>QPPGKGLEWIGKINHSGNTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN</u> <u>QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLGAFDAFDIWGQGTMTV</u> <u>VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE</u> <u>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP</u> <u>SNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCVCECPPCPA</u> <u>PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED</u> <u>PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS</u> <u>VLT</u> <u>VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP</u> <u>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN</u> <u>GQPENNYKTTPMLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNV</u> <u>FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
244	3C3 (VH + G2.g1) 또는 3C3-IgG2-IgG1	<u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIR</u> <u>QPPGKGLEWIGKINHSGNTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN</u> <u>QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLGAFDAFDIWGQGTMTV</u> <u>VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE</u> <u>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP</u> <u>SNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCVCECPPCPA</u> <u>PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED</u> <u>DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLH</u> <u>QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE</u> <u>PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN</u> <u>NGQPENNYKTTPVLDSDGSEFLYSKLTVDKSRWQQGN</u> <u>VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
245	3C3 (VH + G2.g1.1) 또는 3C3-IgG2-IgG1.1	<u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIR</u> <u>QPPGKGLEWIGKINHSGNTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN</u> <u>QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLGAFDAFDIWGQGTMTV</u> <u>VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE</u> <u>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP</u> <u>SNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCVCECPPCPA</u> <u>PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED</u> <u>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>TV</u> <u>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREP</u> <u>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN</u> <u>GQPENNYKTTPVLDSDGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNV</u> <u>FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
246	3C3 (VH + G2(C219S).g1) 또는 3C3-IgG2-C219S-IgG1	<u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIR</u> <u>QPPGKGLEWIGKINHSGNTNYPNPSLKSRVTISVDTSKN</u> <u>QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLGAFDAFDIWGQGTMTV</u> <u>VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE</u> <u>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP</u> <u>SNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCVCECPPCPA</u>

[0380]

		<u>PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE</u> <u>DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE</u> <u>PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES</u> <u>NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN</u> <u>VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
247	3C3 (VH + G2(C219S).g1.1) 또는 3C3-IgG2-C219S-IgG1.1	<u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIR</u> <u>QPPGKGLEWIGKINHSGNTNYPNLSKSRVTISVDTSKN</u> <u>QFSLKLSSVTAADTAVYYCARLGAFAFDIWGQGTMTVT</u> <u>VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE</u> <u>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS</u> <u>SNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCSCVECPPCA</u> <u>PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED</u> <u>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV</u> <u>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREP</u> <u>QVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN</u> <u>GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV</u> <u>FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
248	2G6 (VH + G2) 또는 2G6-IgG2	<u>QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILSDYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWVTVIWYDGSNKFYVDSVKGRFTISRDNK</u> <u>NTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGGRLATGHFYVMDVW</u> <u>GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL</u> <u>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL</u> <u>SVVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCV</u> <u>ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR</u> <u>VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK</u> <u>KGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS</u> <u>RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
249	2G6 (VH + G2(C219S)) 또는 2G6-IgG2-C219S	<u>QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILSDYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWVTVIWYDGSNKFYVDSVKGRFTISRDNK</u> <u>NTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGGRLATGHFYVMDVW</u> <u>GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL</u> <u>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL</u> <u>SVVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCV</u> <u>ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR</u> <u>VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK</u> <u>KGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS</u> <u>RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
250	2G6 (VH + G2.g1) 또는 2G6-IgG2-IgG1	<u>QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFILSDYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWVTVIWYDGSNKFYVDSVKGRFTISRDNK</u> <u>NTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGGRLATGHFYVMDVW</u> <u>GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL</u>

[0381]

		<u>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS</u> <u>SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCV</u> <u>ECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY</u> <u>RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK</u> <u>AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD</u> <u>IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK</u> <u>SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
251	2G6 (VH + G2.g1.1) 또는 2G6-IgG2-IgG1.1	<u>QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFI</u> <u>LSDYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWTVI</u> <u>WYDGSNKFYVDSVKGRFTISR</u> <u>DNSK</u> <u>NTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGRLATGHFY</u> <u>YVMDVW</u> <u>GQGT</u> <u>TVT</u> <u>VSSASTKGPSVF</u> <u>FLAPCSRSTSE</u> <u>STAALGCL</u> <u>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS</u> <u>SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCV</u> <u>ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR</u> <u>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKA</u> <u>KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS</u> <u>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
252	2G6 (VH + G2(C219S).g1) 또는 2G6-IgG2-C219S-IgG1	<u>QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFI</u> <u>LSDYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWTVI</u> <u>WYDGSNKFYVDSVKGRFTISR</u> <u>DNSK</u> <u>NTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGRLATGHFY</u> <u>YVMDVW</u> <u>GQGT</u> <u>TVT</u> <u>VSSASTKGPSVF</u> <u>FLAPCSRSTSE</u> <u>STAALGCL</u> <u>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS</u> <u>SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCV</u> <u>ECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY</u> <u>RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK</u> <u>AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD</u> <u>IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK</u> <u>SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
253	2G6 (VH + G2(C219S).g1.1) 또는 2G6-IgG2-C219S-IgG1.1	<u>QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFI</u> <u>LSDYGMHWVR</u> <u>QAPGKGLEWTVI</u> <u>WYDGSNKFYVDSVKGRFTISR</u> <u>DNSK</u> <u>NTLYLQMNSLRVEDTAVYYCARGRLATGHFY</u> <u>YVMDVW</u> <u>GQGT</u> <u>TVT</u> <u>VSSASTKGPSVF</u> <u>FLAPCSRSTSE</u> <u>STAALGCL</u> <u>VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS</u> <u>SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCV</u> <u>ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR</u> <u>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKA</u> <u>KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS</u> <u>RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
86	8A6 (VH + G2) 또는 8A6-IgG2	SEQ ID NO: 86

[0382]

254	8A6 (VH + G2(C219S)) 또는 8A6-IgG2-C219S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSSYGMQWVR QAPGKGLEWVAVIWIYEGSNKYADSVKGRFTISRENSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLMVRGLFYYGMDVW GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKSCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
255	8A6 (VH + G2.g1) 또는 8A6 -IgG2-IgG1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSSYGMQWVR QAPGKGLEWVAVIWIYEGSNKYADSVKGRFTISRENSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLMVRGLFYYGMDVW GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCV ECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
256	8A6 (VH + G2.g1.1) 또는 8A6 -IgG2-IgG1.1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSSYGMQWVR QAPGKGLEWVAVIWIYEGSNKYADSVKGRFTISRENSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLMVRGLFYYGMDVW GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
257	8A6 (VH + G2(C219S).g1) 또는 8A6-IgG2-C219S-IgG1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSSYGMQWVR QAPGKGLEWVAVIWIYEGSNKYADSVKGRFTISRENSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLMVRGLFYYGMDVW GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKSCV ECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD

[0383]

		<u>I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K</u> <u>S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G</u>
258	8A6 (VH + G2(C219S).g1.1) 또는 8A6-IgG2-C219S-IgG1.1	<u>Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C T A S G F T F S S Y G M Q W V R</u> <u>Q A P G K G L E W V A V I W Y E G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R E N S K</u> <u>N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R G G L M V R G L F Y Y G M D V W</u> <u>G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F F L A P C S R S T S E S T A A L G C L</u> <u>V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L</u> <u>S V V T V P S S N F G T Q T Y T C N V D H K P S N T K V D K T V E R K S C V</u> <u>E C P P C P A P P V A G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V</u> <u>V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R</u> <u>V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P S S I E K T I S K A</u> <u>K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I</u> <u>A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S</u> <u>R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G</u>
259	9G7 (VH + G2) 또는 9G7-IgG2	<u>E V Q L V E S G G G L V K P G G S L R L S C A A S G F T F S T V W M S W V R</u> <u>Q A P G K G L E W V G R I K S K T D G G T T D Y A A P V K G R F T I S R D D</u> <u>S K N T L Y L Q M N S L H T E D T A V Y Y C T T G Q L I P Y S Y Y Y G M D V</u> <u>W G Q G T S V T V S S A S T K G P S V F F L A P C S R S T S E S T A A L G C</u> <u>L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L</u> <u>S S V V T V P S S N F G T Q T Y T C N V D H K P S N T K V D K T V E R K C C</u> <u>V E C P P C P A P P V A G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V</u> <u>V V D V S H E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T F</u> <u>R V V S V L T V V H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P A P I E K T I S K</u> <u>T K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D</u> <u>I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P M L D S D G S F F L Y S K L T V D K</u> <u>S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G</u>
260	9G7 (VH + G2(C219S)) 또는 9G7-IgG2-C219S	<u>E V Q L V E S G G G L V K P G G S L R L S C A A S G F T F S T V W M S W V R</u> <u>Q A P G K G L E W V G R I K S K T D G G T T D Y A A P V K G R F T I S R D D</u> <u>S K N T L Y L Q M N S L H T E D T A V Y Y C T T G Q L I P Y S Y Y Y G M D V</u> <u>W G Q G T S V T V S S A S T K G P S V F F L A P C S R S T S E S T A A L G C</u> <u>L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L</u> <u>S S V V T V P S S N F G T Q T Y T C N V D H K P S N T K V D K T V E R K S C</u> <u>V E C P P C P A P P V A G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V</u> <u>V V D V S H E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T F</u> <u>R V V S V L T V V H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P A P I E K T I S K</u> <u>T K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D</u> <u>I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P M L D S D G S F F L Y S K L T V D K</u> <u>S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G</u>
261	9G7 (VH + G2.g1) 또는 9G7-IgG2-IgG1	<u>E V Q L V E S G G G L V K P G G S L R L S C A A S G F T F S T V W M S W V R</u> <u>Q A P G K G L E W V G R I K S K T D G G T T D Y A A P V K G R F T I S R D D</u> <u>S K N T L Y L Q M N S L H T E D T A V Y Y C T T G Q L I P Y S Y Y Y G M D V</u> <u>W G Q G T S V T V S S A S T K G P S V F F L A P C S R S T S E S T A A L G C</u> <u>L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L</u> <u>S S V V T V P S S N F G T Q T Y T C N V D H K P S N T K V D K T V E R K C C</u> <u>V E C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C</u> <u>V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T</u>

[0384]

		<u>YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS</u> <u>KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS</u> <u>DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD</u> <u>KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
262	9G7 (VH + G2.g1.1) 또는 9G7-IgG2-IgG1.1	<u>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTVWMSWVR</u> <u>QAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDD</u> <u>SKNTLYLQMNSLHTEDTAVYYCTTGQLIPYSYYYGMDV</u> <u>WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC</u> <u>LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL</u> <u>SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCC</u> <u>VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY</u> <u>RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISK</u> <u>AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD</u> <u>IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK</u> <u>SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
263	9G7 (VH + G2(C219S).g1) 또는 9G7-IgG2-C219S-IgG1	<u>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTVWMSWVR</u> <u>QAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDD</u> <u>SKNTLYLQMNSLHTEDTAVYYCTTGQLIPYSYYYGMDV</u> <u>WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC</u> <u>LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL</u> <u>SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKSC</u> <u>VECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST</u> <u>YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS</u> <u>KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS</u> <u>DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD</u> <u>KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
264	9G7 (VH + G2(C219S).g1.1) 또는 9G7-IgG2-C219S-IgG1.1	<u>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTVWMSWVR</u> <u>QAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDD</u> <u>SKNTLYLQMNSLHTEDTAVYYCTTGQLIPYSYYYGMDV</u> <u>WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC</u> <u>LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL</u> <u>SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKSC</u> <u>VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY</u> <u>RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISK</u> <u>AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD</u> <u>IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK</u> <u>SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
265	14E3 (VH + G2) 또는 14E3-IgG2	<u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR</u> <u>QPPGKGLEWIGEINHSGNTYYNPSLKSRTISVDTSKN</u> <u>QLSLKLSSVTAADTAVYYCARFGSNDADFIDWGQGTMTV</u> <u>VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE</u> <u>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP</u> <u>SNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPA</u>

[0385]

		PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
266	14E3 (VH + G2(C219S)) 또는 14E3-IgG2-C219S	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR QPPGKGLEWIGEINHSGNTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARFGSNDADFIDWGQGMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPS SNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCSCVECPPCPA PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
267	14E3 (VH + G2.g1) 또는 14E3-IgG2-IgG1	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR QPPGKGLEWIGEINHSGNTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARFGSNDADFIDWGQGMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPS SNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCSCVECPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
268	14E3 (VH + G2.g1.1) 또는 14E3-IgG2-IgG1.1	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR QPPGKGLEWIGEINHSGNTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARFGSNDADFIDWGQGMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPS SNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCSCVECPPCPA PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
269	14E3 (VH + G2(C219S).g1) 또는 14E3-IgG2-C219S-IgG1	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR QPPGKGLEWIGEINHSGNTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QLSLKLSSVTAADTAVYYCARFGSNDADFIDWGQGMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE

[0386]

		<u>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP</u> <u>SNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECP</u> <u>PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV</u> <u>DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV</u> <u>SVLT</u> <u>VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG</u> <u>QPRE</u> <u>PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV</u> <u>EWES</u> <u>NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW</u> <u>QQGN</u> <u>VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
270	14E3 (VH + G2(C219S).g1.1) 또는 14E3-IgG2-C219S-IgG1.1	<u>QVQLQQWGAGLLKPSSETLSLTCAVYGGSFSGYYW</u> <u>SWIR</u> <u>QPPGKGLEWIGEINHSGNTYYNPSLKSRTISVD</u> <u>TSKN</u> <u>QLSLKLSSVTAADTAVYYCARFGSNDAFDIWGQ</u> <u>GMTVT</u> <u>VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK</u> <u>DYFPE</u> <u>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV</u> <u>VTVP</u> <u>SNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVE</u> <u>CP</u> <u>PPCA</u> <u>PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD</u> <u>VSHED</u> <u>PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV</u> <u>SVLTV</u> <u>LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG</u> <u>QPREP</u> <u>QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV</u> <u>EWESN</u> <u>GQFENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW</u> <u>QQGNV</u> <u>FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
131	19H8 (VH + G2) 또는 19H8-IgG2	SEQ ID NO: 131
271	19H8 (VH + G2(C219S)) 또는 19H8-IgG2-C219S	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYG</u> <u>MHWVR</u> <u>QAPGKGLEWMAVIWYGGSNKFYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSK</u> <u>NSLSLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAMVRGVYYG</u> <u>MDVW</u> <u>GQGT</u> <u>TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG</u> <u>CL</u> <u>VKD</u> <u>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL</u> <u>SVVTV</u> <u>PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCV</u> <u>ECPPCP</u> <u>APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ</u> <u>FNSTFR</u> <u>VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE</u> <u>KTISK</u> <u>T</u> <u>KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF</u> <u>YPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDKS</u> <u>RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
272	19H8 (VH + G2.g1) 또는 19H8-IgG2-IgG1	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSNYG</u> <u>MHWVR</u> <u>QAPGKGLEWMAVIWYGGSNKFYADSVKGRFTIS</u> <u>RDNSK</u> <u>NSLSLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAMVRGVYYG</u> <u>MDVW</u> <u>GQGT</u> <u>TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG</u> <u>CL</u> <u>VKD</u> <u>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL</u> <u>SVVTV</u> <u>PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCV</u> <u>ECPPCP</u> <u>APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ</u> <u>YNSTY</u> <u>RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE</u> <u>KTISK</u> <u>AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK</u> <u>GFYPSD</u> <u>I</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT</u> <u>VDK</u> <u>SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</u>

[0387]

273	19H8 (VH + G2.g1.1) 또는 19H8-IgG2-IgG1.1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVR QAPGKGLEWMAVIWYGGSNKFYADSVKGRFTISRDNK NSLSLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAMVRGVYYGMDVW GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
274	19H8 (VH + G2(C219S).g1) 또는 19H8-IgG2-C219S-IgG1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVR QAPGKGLEWMAVIWYGGSNKFYADSVKGRFTISRDNK NSLSLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAMVRGVYYGMDVW GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCV ECPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
275	19H8 (VH + G2(C219S).g1.1) 또는 19H8-IgG2-C219S-IgG1.1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVR QAPGKGLEWMAVIWYGGSNKFYADSVKGRFTISRDNK NSLSLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAMVRGVYYGMDVW GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
276	중쇄 C-말단	LSPG
277	-	
278	야생형 인간 IgG1 CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
279	야생형 인간 IgG2 CH1	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVSVTVPSSNF GTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTV

[0388]

280	야생형 인간 IgG1 CH2	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
281	인간 IgG1 CH2, A330S/P331S 포함	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK
282	야생형 인간 IgG1 CH3	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
283	IgG1-IgG2-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERKCCVECPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
284	IgG1-IgG2CS-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERKSCVECPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
285	IgG1-IgG2-IgG1.1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERKCCVECPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRREMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
286	IgG1-IgG2CS-IgG1.1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERKSCVECPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0389]

287	IgG1-IgG2-IgG1f2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERKCCVECPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KENWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
288	IgG1-IgG2(C219S)-IgG1f2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERKSCVECPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KENWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
289	IgG2-IgG1f2	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KENWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
290	IgG2(C219S)-IgG1f2	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV KENWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
291	WT 인간 IgG2 힌지	ERKCCVECPPCPAPPVAG
292	인간 IgG2 힌지, C219S 포함	ERKSCVECPPCPAPPVAG
293	IgG2/IgG1 힌지	ERKCCVECPPCPAPELLGG
294	IgG2 (C219S)/IgG1 힌지	ERKSCVECPPCPAPELLGG
295	야생형 인간 IgG1 힌지	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
296	IgG1.1 힌지 (L234A/L235E/G237A)	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGA

[0390]

297	야생형 인간 IgG2 CH2	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTVDVH LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTK
298	야생형 인간 IgG2 CH3	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDSGFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
299	IgG1 C-말단 C _{H1} (IgG3 (17-15-15-15), IgG3 (17-15-15), IgG3 (17-15), IgG3 (15-15-15), IgG3 (15), 및 IgG4에 대해 동일)	VDKRV
300	IgG2 C-말단 C _{H1}	VDKTV
301	IgG1 상부 힌지	EPKSCDKTHT
302	IgG3 (17-15-15-15) 상부 힌지 (IgG3 (17-15-15) 및 IgG3 (17-15)에 대해 동일)	ELKTPLGDTTHT
303	IgG3 (15-15-15) 상부 힌지 (IgG3(15)에 대해 동일)	EPKS
304	IgG4 상부 힌지	ESKYGPP
305	IgG1 중간 힌지	CPPCP
306	IgG2 중간 힌지	CCVECP
307	IgG3 (17-15-15-15) 중간 힌지	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₃
308	IgG3 (17-15-15) 중간 힌지	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂
309	IgG3 (17-15) 중간 힌지	CPRCPEPKSCDTPPPCPRCP
310	IgG3 (15-15-15) 중간 힌지	CDTPPPCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP) ₂
311	IgG3 (15) 중간 힌지	CDTPPPCPRCP
312	IgG4 중간 힌지	CPSCP
313	IgG1 하부 힌지 (IgG3 (17-15-15-15), IgG3 (17-15-15), IgG3 (17-15), IgG3 (15-15-15), IgG3 (15), 및 IgG4에 대해 동일)	APELLGG
314	IgG2 하부 힌지	APPVAG
315	28F3 VH 신호 서열 (18E10, 19D3, 19H8, 6G10에 대해 동일)	MEFGLSWVFLVALLRGVQC
316	28F3 VH 신호 서열 (뉴클레오타이드 서열)	ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTTCCTCGTTGCTCT TTTAAGAGGTGTCCAGTGT

[0391]

317	28F3 VL 신호 서열 (18E10, 8A6, 19H8VL1, 6G10에 대해 동일)	MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARC
318	28F3 VL 신호 서열 (뉴클레오티드 서열)	ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGAT
319	19D3 VL 신호 서열	MRVLAQLLGLLLLCLFPGARC
320	19D3 VL 신호 서열 (뉴클레오티드 서열)	ATGAGGGTCCTCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGTTTCCCAGGTGCCAGATGT
321	3C3 VH 신호 서열 (14E3에 대해 동일)	MKHLWFFLLLVAAPRWLS
322	3C3 VH 신호 서열 (뉴클레오티드 서열)	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCTGTCC
323	3C3 VL 신호 서열 (14E3에 대해 동일)	MDMRVLAQLLGLLLLCLFPGARC
324	3C3 VL 신호 서열 (뉴클레오티드 서열)	ATGGACATGAGGGTCCTCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGTTTCCCAGGTGCCAGATGT
325	3C3 VL2 신호 서열 (19H8 VL2에 대해 동일)	MEAPAQLLFLLLLWLPDTTG
326	3C3 VL2 신호 서열 (뉴클레오티드 서열)	ATGGAAGCCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA
327	8A6 VH 신호 서열	MEFGLNWVFLVALLRGVQC
328	8A6 VH 신호 서열 (뉴클레오티드 서열)	ATGGAGTTTGGGCTGAAGTGGGTTTTCTCCTCGTTGCTCTTTAAGAGGTGTCCAGTGT
329	9G7 VH 신호 서열	MEFGLSWIFLAAILKGVQC
330	9G7 VH 신호 서열 (뉴클레오티드 서열)	ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGATTTTCTCCTGCTGCTATTTTAAAGGTGTCCAGTGT
331	9G7 VL1 및 VL2 신호 서열	METPAQLLFLLLLWLPDTTG
332	9G7 VL1 및 VL2 신호 서열 (뉴클레오티드 서열)	ATGGAAACCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA
333	14E3 VH 신호 서열	MKHLWFFLLLVAAPRWLS
334	14E3 VH 신호 서열 (뉴클레오티드 서열)	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCTGTCC
335	6G10 (VH)	QVQLVESGGDVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVTWYAGSNKIFYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGLYYYGMDVWGQGTITVTVSS
336	6G10 (VL)	AIQLTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPYTFGQGTKLEIK
337	6G10 (전장 야생형 중쇄)	QVQLVESGGDVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVTWYAGSNKIFYADSVKGRFTISRDNK

[0392]

	불변 영역은 밑줄표시됨	NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGLYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGTQTYTCNV ~~VDHKPSNTKVDK~~ TVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
338	6G10 (전장 야생형 경쇄) 불변 영역은 밑줄표시됨	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQ KPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFN ~~SYPTFGQ~~ GTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN ~~NFYPRE~~ AKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
339	6G10.IgG1 (VH + IgG1)	QVQLVESGGDVVQPGRSRLRSCAASGFTFSTYGMHWVR QAPGKGLEWVAVTWYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGLYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
340	6G10.IgG1.1 (VH + IgG1.1)	QVQLVESGGDVVQPGRSRLRSCAASGFTFSTYGMHWVR QAPGKGLEWVAVTWYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGLYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
341	6G10.IgG1 (VL + CL)	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQ KPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFN ~~SYPTFGQ~~ GTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN ~~NFYPRE~~ AKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0393]

342	6G10 VH CDR1	TYGMH
343	6G10 VH CDR2	VTWYAGSNKFYADSVKG
344	6G10 VH CDR3	GGSMVRGLYYGMDV
345	6G10 VL CDR1	RASQGISSALA
346	6G10 VL CDR2	DASSLES
347	6G10 VL CDR3	QQFNSYPYT
337	6G10 (VH + G2) 또는 6G10-IgG2	SEQ ID NO: 337
348	6G10 (VH + G2(C219S)) 또는 6G10-IgG2-C219S	QVQLVESGGDVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSTYGMHWVR QAPGKGLEWVAVTWYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGLYYGMDVW GQGTITVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGTQTYTCNV ~~DK~~ HKPSNTKVDKTV ~~ER~~ KSCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVS ~~VL~~ TVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
349	6G10 (VH + G2.g1) 또는 6G10-IgG2-IgG1	QVQLVESGGDVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSTYGMHWVR QAPGKGLEWVAVTWYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGLYYGMDVW GQGTITVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGTQTYTCNV ~~DK~~ HKPSNTKVDKTV ~~ER~~ KCCV ECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
350	6G10 (VH + G2.g1.1) 또는 6G10-IgG2-IgG1.1	QVQLVESGGDVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSTYGMHWVR QAPGKGLEWVAVTWYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGLYYGMDVW GQGTITVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSNFGTQTYTCNV ~~DK~~ HKPSNTKVDKTV ~~ER~~ KCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVS ~~VL~~ TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0394]

351	6G10 (VH + G2(C219S).g1) 또는 6G10-IgG2-C219S-IgG1	QVQLVESGGDVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSTYGMHWVR QAPGKGLEWVAVTWYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGLYYGMDVW GQGTITVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRSKV ECPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
352	6G10 (VH + G2(C219S).g1.1) 또는 6G10-IgG2-C219S-IgG1.1	QVQLVESGGDVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSTYGMHWVR QAPGKGLEWVAVTWYAGSNKFYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSMVRGLYYGMDVW GQGTITVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRSKV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
353	6G10 (VH) 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTACCTATGGCATGCACTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAC ATGGTATGCTGGAAGTAATAAATTTTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGTAGTA TGGTTCGGGGACTTTATTATTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
354	6G10 (VL) 뉴클레오티드 서열	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA ACAGTTTAATAGTTACCCGTACACTTTTGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAA
355	6G10 (전장 야생형 중쇄) 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACGTGGTCCA GCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTG GATTCACCTTCAGTACCTATGGCATGCACTGGGTCCGC

[0395]

	불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	CAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAC ATGGTATGCTGGAAGTAATAAATTTTATGCAGACTCCG TGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGTAGTA TGGTTCGGGGACTTTATTATTACGGTATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCAC CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG GAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCC CAGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCA GACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTC GAGTGCCACCGTGCCGAGCACCACCTGTGGCAGGACC GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCGGT GTGGTCAGCGTCCTCACCCTGTGTGACCAGGACTGGCT GAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG GCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC CCCATCCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA CTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
356	6G10 (전장 야생형 경쇄) 뉴클레오타이드 서열 불변 영역을 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGC CTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCA ACAGTTTAAATAGTTACCCGTACACTTTTGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGA

[0396]

		GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
357	28F3 (VH) (SEQ ID NO: 13), 신호 펩티드 포함 신호 펩티드는 밑줄표시됨	MRAWIFFLLCLAGRALAQVQLVESGGGVVQPGRSRLRS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAWIWYEGSNKY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGGSMVRGDYYYGMDVWGQGT TVTVSS
358	28F3 (VL) (SEQ ID NO: 14), 신호 펩티드 포함 신호 펩티드는 밑줄표시됨	MRAWIFFLLCLAGRALAATQLTQSPSSLSASVGDRTTI TCRASQGISSALAWYQQKPKAPKLLIYDASSLESQVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPYT FGQGTKLEIK
359	28F3 (VH), 신호 펩티드 뉴클레오티드 서열 포함 SEQ ID NO: 147, 신호 펩티드를 코딩하는 서열 포함 신호 펩티드를 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	atgagggccttgatcttctttctgctctgcctggccgg gagagcgctcgcaCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGG GAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCAT GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGT GGGTGGCAGTTATATGGTATGAAGGAAGTAATAAATAT TATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCG AGAGGGGGGAGTATGGTTCGGGGGGACTACTACTACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT CCTCA
360	28F3 (VL), 신호 펩티드 뉴클레오티드 서열 포함 SEQ ID NO: 148, 신호 펩티드를 코딩하는 서열 포함 신호 펩티드를 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	atgagggccttgatcttctttctgctctgcctggccgg gcgcgccttgcccGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCAT CCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGC CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCTCCTAAGCTCC TGATCTATGATGCCTCCAGTTTGAAAGTGGGGTCCCA TCAAGGTTTCAGCGGCAGTGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAA CTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCGTACACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
361	28F3.IgG1 (VH + IgG1) (SEQ ID NO: 17), 신호 펩티드 포함 신호 펩티드 및 불변 영역은 밑줄표시됨	MRAWIFFLLCLAGRALAQVQLVESGGGVVQPGRSRLRS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAWIWYEGSNKY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGGSMVRGDYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTT

[0397]

		<u>PPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL</u> <u>HNHYTQKSLSLSPG</u>
362	28F3.IgG1.1 (VH + IgG1.1) (SEQ ID NO: 18), 신호 펩티드 포함 신호 펩티드 및 불변 영역은 밑줄표시됨	<u>MRAWIFFLLCLAGRALAQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLS</u> <u>CAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYEGSNKY</u> <u>YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA</u> <u>RGGSMVRGDYYYGMDVWGQGTFTVTVSSASTKGPSVFPL</u> <u>APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG</u> <u>VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH</u> <u>KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFL</u> <u>FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD</u> <u>GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE</u> <u>YKCKVSNKALPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRE</u> <u>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT</u> <u>PPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL</u> <u>HNHYTQKSLSLSPG</u>
363	28F3.IgG1 (VH + IgG1), 신호 펩티드 뉴클레오티드 서열 포함 SEQ ID NO: 151, 신호 펩티드를 코딩하는 서열 포함 신호 펩티드를 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	<u>atgagggcctggatcttctttctgctctgcctggccgggagagc</u> <u>gctcgcacaggtgcagctggaggatctggggaggcggtgcca</u> <u>gcctgggaggtccctgagactctcctgtgcagcgtctggattcacc</u> <u>ttcagtagctatggcatgcaactgggtccgccaggctccaggcaagg</u> <u>ggctggagtggtggcagttatatggtatgaaggaagtaataaata</u> <u>ttatgcagactccgtgaaggggcgattcaccatctccagagacaat</u> <u>tccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgagg</u> <u>acacggctgtgtattactgtgcgagaggggggagtatggttcgggg</u> <u>ggactactactacggtagtgacgtctggggccaagggaaccaggtc</u> <u>accgtctcctcagctagcaccaggcccatcggtcttccccctgg</u> <u>caccctcctccaagagcacctctgggggcacagcgccctgggctg</u> <u>cctggtcaaggactacttccccgaaccggtagcgtgtcgtggaac</u> <u>tcaggcgccctgaccagcggtgcacaccttcccggtgtcctac</u> <u>agtccctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacctgacctc</u> <u>cagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaag</u> <u>cccagacaaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtag</u> <u>acaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggg</u> <u>gggaccgtcagtccttcttcccccaaaacccaaggacacccctc</u> <u>atgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggagcgtga</u> <u>gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgt</u> <u>ggaggtgcataatgccaagacaaagccggggaggagcagtagaac</u> <u>agcagtagcgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggact</u> <u>ggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct</u> <u>cccagccccatcgagaaaacacatctccaaagccaaagggcagccc</u> <u>cgagaaccaaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatga</u> <u>ccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcc</u> <u>cagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaaac</u> <u>aactacaagaccacgcctccgtgctggactccgacggctccttct</u> <u>tcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagg</u> <u>gaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccac</u> <u>tacacgcagaagagcctctcctctgtccccgggttga</u> <u>atgagggcctggatcttctttctgctctgcctggccgggagagc</u> <u>gctcgcacaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc</u> <u>gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc tcctgtgcag</u> <u>cgtctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt</u> <u>ccgccaggct</u>
364	28F3.IgG1.1 (VH + IgG1.1), 신호 펩티드 뉴클레오티드 서열 포함	<u>atgagggcctggatcttctttctgctctgcctggccgggagagc</u> <u>gctcgcacaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc</u> <u>gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc tcctgtgcag</u> <u>cgtctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt</u> <u>ccgccaggct</u>

[0398]

	SEQ ID NO: 152, 신호 펩티드를 코딩하는 서열 포함 신호 펩티드를 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg aaggaagtaa taaatattat gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggtgtgt attactgtgc gagagggggg agtatggttc ggggggacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctgggcacc ctccctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctgggtca aggactactt ccccgaaaccg gtgacgggtg cgtggaactc aggcgcctctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcc caggactota ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcaccacga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaactctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa gccgaagggg ccccgtcagt ctctctcttc ccccaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccggaccc ctgaggtcac atgctgtgtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtgtgtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccaag cagcatcgag aaaacatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggccttctat ccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctct atagcaagct caccgtggac aagagcaggt gcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcaagaag cctctccctg tcccgggtt ga
365	28F3.IgG1 (VL+CL) (SEQ ID NO: 19), 신호 펩티드 포함 신호 펩티드 및 불변 영역은 밑줄표시됨	<u>MR</u><u>AWIF</u><u>FL</u><u>LC</u><u>LAG</u><u>R</u><u>AL</u><u>AA</u><u>I</u><u>Q</u><u>L</u><u>T</u><u>Q</u><u>S</u><u>P</u><u>S</u><u>S</u><u>L</u><u>S</u><u>A</u><u>S</u><u>V</u><u>G</u><u>D</u><u>R</u><u>V</u><u>T</u><u>I</u><u>T</u><u>C</u><u>R</u><u>A</u><u>S</u><u>Q</u> <u>G</u><u>I</u><u>S</u><u>S</u><u>A</u><u>L</u><u>A</u><u>W</u><u>Y</u><u>Q</u><u>Q</u><u>K</u><u>P</u><u>G</u><u>K</u><u>A</u><u>P</u><u>K</u><u>L</u><u>L</u><u>I</u><u>Y</u><u>D</u><u>A</u><u>S</u><u>S</u><u>L</u><u>E</u><u>S</u><u>G</u><u>V</u><u>P</u><u>S</u><u>R</u><u>F</u><u>S</u><u>G</u><u>S</u><u>G</u><u>T</u><u>D</u><u>F</u> <u>T</u><u>L</u><u>T</u><u>I</u><u>S</u><u>S</u><u>L</u><u>Q</u><u>P</u><u>E</u><u>D</u><u>F</u><u>A</u><u>T</u><u>Y</u><u>Y</u><u>C</u><u>Q</u><u>Q</u><u>F</u><u>N</u><u>S</u><u>Y</u><u>P</u><u>T</u><u>F</u><u>G</u><u>Q</u><u>T</u><u>K</u><u>L</u><u>E</u><u>I</u><u>K</u><u>R</u><u>T</u><u>V</u><u>A</u><u>A</u><u>P</u><u>S</u><u>V</u> <u>F</u><u>I</u><u>F</u><u>P</u><u>P</u><u>S</u><u>D</u><u>E</u><u>Q</u><u>L</u><u>K</u><u>S</u><u>G</u><u>T</u><u>A</u><u>S</u><u>V</u><u>V</u><u>C</u><u>L</u><u>L</u><u>N</u><u>N</u><u>F</u><u>Y</u><u>P</u><u>R</u><u>E</u><u>A</u><u>K</u><u>V</u><u>Q</u><u>W</u><u>K</u><u>V</u><u>D</u><u>N</u><u>A</u><u>L</u><u>Q</u><u>S</u><u>G</u><u>N</u><u>S</u> <u>Q</u><u>E</u><u>S</u><u>V</u><u>T</u><u>E</u><u>Q</u><u>D</u><u>S</u><u>K</u><u>D</u><u>S</u><u>T</u><u>Y</u><u>S</u><u>L</u><u>S</u><u>S</u><u>T</u><u>L</u><u>T</u><u>L</u><u>S</u><u>K</u><u>A</u><u>D</u><u>Y</u><u>E</u><u>K</u><u>H</u><u>K</u><u>V</u><u>Y</u><u>A</u><u>C</u><u>E</u><u>V</u><u>T</u><u>H</u><u>Q</u><u>L</u><u>S</u> <u>P</u><u>V</u><u>T</u><u>K</u><u>S</u><u>F</u><u>N</u><u>R</u><u>G</u><u>E</u><u>C</u>
366	28F3.IgG1 (VL+CL), 신호 펩티드 뉴클레오티드 서열 포함 SEQ ID NO: 153, 신호 서열 포함 신호 펩티드를 코딩하는 서열은 밑줄표시됨	<u>atgagggccttggatcttctttctgctctgcctggccggggcgcg</u> <u>cttggccgccatccagttgacccagtcctccatcctccctgtctgc</u> <u>atctgtaggagacagagtcacccatcacttgcggggcaagtcagggc</u> <u>attagcagtgctttagcctggatcagcagaaaccagggaagctc</u> <u>ctaagctcctgatctatgatgcctccagtttgaaaagtgggtccc</u> <u>atcaaggttcagcggcagtggtctctgggacagatttcaactctcacc</u> <u>atcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtcaac</u> <u>agtttaatagttacccgtacacttttgccaggggaccaagctgga</u> <u>gatcaaacgtacgggtggctgcacatctgtcttcatcttcccgcc</u> <u>tctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgcctgc</u> <u>tgaataacttctatcccagagagccaaagtacagtggaaggtgga</u> <u>taacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtggtcacagagcag</u> <u>gacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctga</u> <u>gcaaagcagactacgagaaacaaaagtctacgcctgcgaagtcac</u> <u>ccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggg</u> <u>gagagtgttag</u>

[0399]

367	신호 펩티드	MRAWIFFLLCLAGRALA
368	신호 펩티드 뉴클레오티드 서열	atgagggccttgatcttcttctgctctgcctggccgg gagagcgctcgca
369	신호 펩티드 뉴클레오티드 서열	atgagggccttgatcttcttctgctctgcctggccgg gcgcgccttgccc
370	인간 GITR 단편	QRPTGGPGCGPGRLLLGTTDARCCRVHTTR
371	9G7 L1 (전장 야생형 경쇄 I) 불변 영역은 밑줄표시됨	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWFQGTKEIKRTVAAP SVFIFFPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
372	축중성 VH CDR1	SYGXH, 여기서 X는 임의의 아미노산이다
373	축중성 VH CDR2	VIWYX ₁ GSNKX ₂ YADSVKG, 여기서 X ₁ 및 X ₂ 는 임의의 아미노산이다
374	축중성 VH CDR2	VIWYX ₁ GSNKX ₂ YX ₃ DSVKG, 여기서 X ₁ , X ₂ , 및 X ₃ 은 임의의 아미노산이다
375	축중성 VH CDR3	GGSX ₁ VRGDYYGMDV, 여기서 X ₁ 은 임의의 아미노산이다
376	축중성 VH CDR3	GGSX ₁ VRGX ₂ YYYGMDV, 여기서 X ₁ 및 X ₂ 는 임의의 아미노산이다
377	축중성 VH CDR3	GG (6-7aa) MDVWYX ₁ MDVW, 여기서 X ₁ 은 임의의 아미노산이었고, 6-7개의 아미노산은 임의의 아미노산이다
378	축중성 VL CDR1	RASQGISSXLA, 여기서 X는 임의의 아미노산이다
379	축중성 VL CDR1	RASQG (2-3 aa) SX ₁ LA, 여기서 X ₁ 은 임의의 아미노산이었고, 2-3개의 아미노산은 임의의 아미노산이다
380	축중성 VL CDR2	DASSLXS, 여기서 X는 임의의 아미노산이다
381	축중성 VL CDR3	QQXNSYPYT, 여기서 X는 임의의 아미노산이다
382	축중성 VL CDR3	QQX ₁ X ₂ SX ₃ PX ₄ T, 여기서 X ₁ , X ₂ , X ₃ , 및 X ₄ 는 임의의 아미노산이다

[0400]

[0401]

상기 표는 성숙 가변 영역 및 중쇄 및 경쇄의 서열 및, 표시된 경우에, 신호 펩티드를 갖는 서열을 제공한다.

[0402] 표 3:

SEQ ID NO:	서열
383	중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열 항-PD-L1 mAb (12A4; WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서의 12A4) QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSTYAIWVRQAPGQGLEWMGGII PIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYFCARKFHFVS GSPFGMDVWGQGTTVTVSS
384	중쇄 가변 영역 (VH) 뉴클레오티드 서열 항-PD-L1 mAb (12A4; WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서의 12A4) cag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc tcg gtg aag gtc tcc tgc aag act tct gga gac acc ttc agc acc tat gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg gga ggg atc atc cct ata ttt ggt aaa gca cac tac gca cag aag ttc cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac gaa tcc acg agc aca gcc tac atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat ttt tgt gcg aga aag ttt cac ttt gtt tcg ggg agc ccc ttc ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc
385	경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열 항-PD-L1 mAb (12A4; WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서의 12A4) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPTFG QGTVKVEIK
386	경쇄 가변 영역 (VL) 뉴클레오티드 서열 항-PD-L1 mAb (12A4; WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서의 12A4)

[0403]

SEQ ID NO:	서열
	gaa att gtg ttg aca cag tct cca gcc acc ctg tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc tac tta gcc tgg tac caa cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc tat gat gca tcc aac agg gcc act ggc atc cca gcc agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc agc cta gag cct gaa gat ttt gca gtt tat tac tgt cag cag cgt agc aac tgg ccg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa
387	중쇄 CDR1 아미노산 서열 항-PD-L1 mAb (12A4; WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서의 12A4) TYAIS
388	중쇄 CDR2 아미노산 서열 항-PD-L1 mAb (12A4; WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서의 12A4) GIIPIFGKAHYAQKFQ
389	중쇄 CDR3 아미노산 서열 항-PD-L1 mAb (12A4; WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서의 12A4) KFHFVSGSPFGMDV
390	경쇄 CDR1 아미노산 서열 항-PD-L1 mAb (12A4; WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서의 12A4) RASQSVSSYLA
391	경쇄 CDR2 아미노산 서열 항-PD-L1 mAb (12A4; WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서의 12A4) DASNRAT
392	경쇄 CDR3 아미노산 서열

[0404]

SEQ ID NO:	서열
	항-PD-L1 mAb (12A4; WO 2007/005874 및 미국 특허 번호 7,943,743에서의 12A4) QQRSNWPT
393	중쇄 아미노산 서열 항-PD-1 mAb (WO 2006/121168에서의 5C4) (가변 영역 밑줄표시됨; 불변 영역 볼드체) <u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGL</u> <u>EWVAVIWDGSKRYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDT</u> <u>AVYYCATNDDYWGQTLVTVSS</u>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA LGLCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNV D HKPSNTKVDKRVE SKYGPCCPPCPAPEFLG GPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK
394	경쇄 아미노산 서열 항-PD-1 mAb (WO 2006/121168에서의 5C4) (가변 영역 밑줄표시됨; 불변 영역 볼드체) <u>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI</u> <u>YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS</u>SLEPEDFAVYYCQSSNWPR TFGQGTKEVIEKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
395	중쇄 가변 영역 (VH) 아미노산 서열 항-PD-1 mAb (WO 2006/121168에서의 5C4) (WO 2006/121168로부터의 SEQ ID NO:4) <u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAV</u> <u>IWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATND</u> <u>DYWGQTLVTVSS</u>
396	중쇄 가변 영역 (VH) 뉴클레오티드 서열 항-PD-1 mAb (WO 2006/121168에서의 5C4) (WO 2006/121168로부터의 SEQ ID NO:60) cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg tcc ctg aga ctc gac tgt aaa gcg tct gga atc acc

[0405]

SEQ ID NO:	서열
	ttc agt aac tct ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg gca gtt att tgg tat gat gga agt aaa aga tac tat gca gac tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg ttt ctg caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt gcg aca aac gac gac tac tgg ggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca
397	경쇄 가변 영역 (VL) 아미노산 서열 항-PD-1 mAb (WO 2006/121168에서의 5C4) (WO 2006/121168로부터의 SEQ ID NO:11) EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQ GTKVEIK
398	경쇄 가변 영역 (VL) 뉴클레오티드 서열 항-PD-1 mAb (WO 2006/121168에서의 5C4) (WO 2006/121168로부터의 SEQ ID NO:67) gaa att gtg ttg aca cag tct cca gcc acc ctg tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agt agt tac tta gcc tgg tac caa cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc tat gat gca tcc aac agg gcc act ggc atc cca gcc agg ttc agt ggc agt ggg tct ggc aca gac ttc act ctc acc atc agc agc cta gag cct gaa gat ttt gca gtt tat tac tgt cag cag agt agc aac tgg cct cgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa
399	중쇄 CDR1 아미노산 서열 항-PD-1 mAb (WO 2006/121168에서의 5C4) (WO 2006/121168로부터의 SEQ ID NO:18) NSGMH
400	중쇄 CDR2 아미노산 서열

[0406]

SEQ ID NO:	서열
	항-PD-1 mAb (WO 2006/121168에서의 5C4) (WO 2006/121168로부터의 SEQ ID NO:25) VIWYDGSKRYYADSVKG
401	중쇄 CDR3 아미노산 서열 항-PD-1 mAb (WO 2006/121168에서의 5C4) (WO 2006/121168로부터의 SEQ ID NO:32) NDDY
402	경쇄 CDR1 아미노산 서열 항-PD-1 mAb (WO 2006/121168에서의 5C4) (WO 2006/121168로부터의 SEQ ID NO:39) RASQSVSSYLA
403	경쇄 CDR2 아미노산 서열 항-PD-1 mAb (WO 2006/121168에서의 5C4) (WO 2006/121168로부터의 SEQ ID NO:46) DASNRAT
404	경쇄 CDR3 아미노산 서열 항-PD-1 mAb (WO 2006/121168에서의 5C4) (WO 2006/121168로부터의 SEQ ID NO:53) QQSSNWPRT
405	완전 PD-1 서열 (진뱅크 수탁 번호: U64863) agtttccctt ccgctcacct ccgcctgagc agtggagaag gcggcactct ggtggggctg ctccaggcat gcagatccca caggcgccct ggccagtcgt ctgggcggtg ctacaactgg gctggcggcc aggatgggtt ttagactccc cagacaggcc ctggaacccc cccaccttct tcccagccct gctcgtggtg accgaagggg acaacgccac cttcacctgc agcttctcca acacatcgga gagcttcgtg ctaaactggg accgcatgag ccccagcaac cagacggaca agctggccgc cttccccgag gaccgcagcc agcccggcca ggactgccgc ttccgtgtca cacaactgcc caacgggcgt gacttccaca tgagcgtggt cagggcccg cgcaatgaca gcggcaccta cctctgtggg gccatctccc tggtccccc aaaggcagatc aaagagagcc tgcgggcaga gctcagggtg acagagagaa gggcagaagt gcccacagcc caccacagcc cctcaccag gccagccggc cagtccaaa ccctggtggt tgggtgctgtg ggcggcctgc tggtgcagcct ggtgctgcta gtctgggtcc tggccgtcat ctgctcccgg gccgcacgag ggacaatagg agccaggcgc accggccagc ccctgaagga ggacccctca gccgtgcctg tgttctctgt ggactatggg gagctggatt

[0407]

SEQ ID NO:	서열
	tccagtggcg agagaagacc ccggagcccc ccgtgccctg tgtccctgag cagacggagt atgccaccat tgtcttttct agcggaatgg gcacctcatc ccccgcccgc aggggctcag ccgacggccc tcggagtgcc cagccactga ggcctgagga tggacactgc tcttggtccc tctgaccggc ttccttggtc accagtgttc tgcagaccct ccaccatgag cccgggtcag cgcatttctt caggagaagc aggcagggtg caggccattg caggccgtcc aggggctgag ctgcctgggg gcgaccgggg ctccagcctg cactgcacc aggcacagcc ccaccacagg actcatgtct caatgcccac agtgagccca ggcagcaggt gtcaccgtcc cctacaggga gggccagatg cagtcaactgc ttcaggtcct gccagcacag agctgcctgc gtccagctcc ctgaatctct gctgctgctg ctgctgctgc tgcctgctgc tgcggccccg ggctgaaggc gccgtggccc tgccctgacgc cccggagcct cctgcctgaa cttgggggct ggttgagat ggccttgag agccaagggt gccctggca gtggcatccc gaaacgccct ggacgcagg cccaagactg ggcacaggag tgggaggtac atggggctgg ggactcccca ggagttatct gctccctgca ggcctagaga agtttcaggg aaggtcagaa gagctcctgg ctgtggtggg cagggcagga aaccctccc acctttacac atgcccaggc agcacctcag gccctttgtg gggcaggga gctgaggcag taagcgggca ggcagagctg gaggcctttc aggccagcca gcactctggc ctctgcccgc cgcattccac cccagcccct cacaccactc gggagagga catcctacgg tcccaaggtc aggagggcag ggctgggggt gactcaggcc cctcccagct gtggccacct ggggtgtggg agggcagaag tgcaggcacc tagggccccc catgtgcca ccctgggagc tctccttga accattcct gaaattattt aaaggggttg gccgggctcc caccagggcc tgggtgggaa ggtacaggcg ttccccggg gcctagtacc cccgcgtggc ctatccactc ctcacatcca cacactgcac cccactcct ggggcagggc caccagcatc caggcggcca gcaggcacct gagggtggg gacaaggat cccccttccc tgtggttcta ttatattata attataatta aatatgagag catgct
406	인간 PD-L1 아미노산 서열 - 이소형 a 전구체 (진뱅크 수탁 번호 NP_054862.1) MRIFAVFIFM TYWHLNNAFT VTVPKDLVYV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPTSE HELTCQAEY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAEIPIELP LAHPPNERTH LVILGAILLC LGVALTFIFR LRKGRMDVK KCGIQDTNSK KQSDTHLEET

SEQ ID NO:	서열
407	인간 PD-L1 아미노산 서열 - 이소형 b 전구체 (진뱅크 수탁 번호 NP_001254635.1) MRIFAVFIFM TYWHLNAPY NKINQRILVV DPTSEHELT CQAEYPKAE VIWTSSDHQV LSGKTTTNS KREEKLFNVT STLRINTTTN EIFYCTFRRL DPEENHTAEL VPELPLAHP PNERTHLVIL GAILLCLGVA LTFIFRLRKG RMDVKKCGI QDTNSKKQSD THLEET

본 개시내용은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 도면 및 모든 참고문헌, 진뱅크 서열, 특허 및 공개된 특허 출원의 내용은 명백하게 본원에 참조로 포함된다. 특히, PCT 공개 WO 09/045957, WO 09/073533, WO 09/073546, WO 09/054863, PCT/US2013/072918, WO16168716, PCT/US2015/033991 (WO15/187,835), WO16081746, WO16196792, WO17087678, 미국 특허 번호 9,228,016 (출원 일련 번호 14/732,082) 및 미국 특허 공개 번호 2011/0150892의 개시내용은 명백하게 본원에 참조로 포함된다.

- [0411] 실시예
- [0412] 실시예 1: 진행성 고형 종양의 치료를 위한 항-GITR 효능제 Ab
- [0413] 항-GITR 효능제 Ab 28F3.IgG1은 안전성, 내약성 및 효능을 결정하기 위해 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에게 투여될 것이다. 본 실시예 및 다음 실시예에서 항-GITR Ab의 투여를 언급하는 경우, 항-GITR Ab는 Ab 28F3.IgG1 (즉, 각각 서열식별번호: 17 및 19의 전장 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열 (표 2)을 가짐)이다. 진행성 고형 종양에서 단독으로 및 니볼루맵 (BMS-936558; 항-PD-1 모노클로날 항체)과 조합되어 투여된 항-GITR 효능제 Ab 28F3.IgG1의 안전성, 내약성, 및 효능에 대한 1/2a상 용량 증량 및 코호트 확장 연구. ORR, 반응 지속기간 및 무진행 생존율 (PFSF)은 치료 동안 8주마다의 종양 측정, 추적 기간의 반응 및 생존에 기초하여 24주째에 측정될 것이다.
- [0414] 각각의 대상체에게 28F3.IgG1의 IV 용량을 10, 30, 100, 240, 또는 800 mg의 용량 수준으로 2주마다 1회, 8-주 사이클로, 최대 3개 사이클의 연구 요법 동안 투여할 것이다. 특정 환자에게는 240 mg의 용량으로 2주마다 1회, 8-주 사이클로, 최대 3개 사이클의 연구 요법 동안 투여될 니볼루맵과 조합하여 2주마다 1회 10, 30, 100, 240, 또는 800 mg의 28F3.IgG1을 포함하는 조합 요법을 제공할 것이다. 1 mg 및 3 mg의 28F3.IgG1이 또한 주어질 수 있다.
- [0415] 연구 진입 시 배정된 용량 및 요법에서 연구 요법의 마지막 용량의 12개월 내의 추적 기간 동안 3개 사이클을 초과하는 추가의 치료 사이클 (최대 총 6개 사이클 동안) 또는 단독요법 또는 조합 요법으로의 재치료가 투여될 수 있다.
- [0416] 28F3.IgG1은 2종의 질환-한정 집단에 투여될 것이다: (i) 선행 백금 이중-기반 화학요법 동안 또는 그 후에 진행성 또는 재발성 질환을 갖고, 이어서 후속 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법 동안 또는 그 후에 재발성 또는 진행성 질환 (RECIST v1.1에 따름)을 갖는 NSCLC 대상체, 및 (ii) 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암.
- [0417] 28F3.IgG1은 하기와 같은 질환-한정 집단에 투여될 것이다: (i) 선행 백금 이중-기반 화학요법 동안 또는 그 후에 진행성 또는 재발성 질환을 갖고, 이어서 후속 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법 동안 또는 그 후에 진행성 또는 재발성 질환 (RECIST v1.1에 따름)을 갖는 NSCLC 대상체, (ii) 백금 이중-기반 화학요법 동안 또는 그 후에 진행성 또는 재발성 질환을 갖고 선행 항-PD-1 또는 항-PD-L1 요법은 받지 않은 NSCLC 대상체, 및 (iii) 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암.
- [0418] 28F3.IgG1 및 니볼루맵은 2주마다 60분에 걸쳐 IV 주입으로서 투여될 것이다. 치료 기간은 최대 3개의, 8-주 치료 사이클로 이루어질 것이다. 각각의 치료 사이클은 치료 사이클의 제1일, 제15일, 제29일, 및 제43일에 2주마다 투여되는 28F3.IgG1의 4회 용량을 포함할 것이다. 니볼루맵을 사용하는 치료에서, 각각의 치료 사이클은 치료 사이클의 제1일, 제15일, 제29일 및 제43일에 투여되는 4회 용량의 니볼루맵과 조합된 4회 용량의 28F3.IgG1 (제1일, 제15일, 제29일 및 제43일에 투여됨)을 포함할 것이다. 28F3.IgG1 및 니볼루맵이 둘 다 주어질 경우, 니볼루맵이 먼저 주어진 다음, 니볼루맵의 주입이 완료되고 적어도 30분 후에 28F3.IgG1이 주어질 것이다.
- [0419] 진행성 고형 종양을 갖는 환자에게 하기 조합물이 투여될 것이다:

[0420] 표 4:

28F3.IgG1	니볼루맵
1 mg	240 mg IV q 2주
3 mg	240 mg IV q 2주
10 mg	240 mg IV q 2주
30 mg	240 mg IV q 2주
100 mg	240 mg IV q 2주
240 mg	240 mg IV q 2주
800 mg	240 mg IV q 2주

[0421]

- [0422] 계획된 용량/스케줄 중 어느 것도 단독요법으로서 또는 니볼루맵과 조합되어 허용되는 것으로 확인되지 않으면, 28F3.IgG1의 중간 또는 보다 낮은 용량, 또는 덜 빈번한 투여가 시험될 수 있다.
- [0423] 특정 치료를 위해, 대상체는 적절한 하기 종양 유형 중 하나를 가져야 한다: 화학요법-후 NSCLC 또는 진행성/전이성 자궁경부암.
- [0424] 하기 포함 및 배제 기준이 사용될 것이다:
- [0425] 포함 기준:
- [0426] 1. 종양 생검 샘플에 대한 동의
- [0427] 2. ECOG 수행 상태 ≤ 1 을 가질 것
- [0428] 3. 반응 평가를 위한 고형 종양에 대한 RECIST v1.1에 의해 정의된 바와 같은 측정가능한 질환을 갖는 적어도 1개의 병변의 존재. 측정가능한 질환의 유일한 부위로서 이전에 방사선조사된 필드에서 병변을 갖는 대상체는 병변(들)의 명백한 진행이 입증되고 정확하게 측정될 수 있다면 등록이 허용될 것이다.
- [0429] 4. 체크포인트 경로 억제를 특이적으로 표적화하는 임의의 작용제 (예컨대 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PDL-2, 항-LAG-3, 항-CTLA-4 항체)를 사용한 요법에 이전에 노출된 대상체는 마지막 치료로부터 4주 초과 임의의 시간의 휴약 기간 후에 허용된다.
- [0430] 5. 항-GITR 항체를 제외한 T-세포 공동-자극 경로를 특이적으로 표적화하는 임의의 작용제, 예컨대 항-CD137, 항-OX40 항체에 의한 선행 요법을 받은 대상체는 마지막 치료로부터 4주 초과 임의의 시간의 휴약 기간 후에 허용된다.
- [0431] 6. 선행 완화적 방사선요법은 연구 약물의 제1 용량의 적어도 2주 전에 완료되어야 한다. 연구 약물의 제1 용량의 4주 내에 완화적 방사선요법을 필요로 할 수 있는, 기준선에서 증후성 종양 병변을 갖는 대상체는 등록 전에 완화적 방사선요법을 받을 것이 강력하게 권장된다.
- [0432] 7. 대상체는 상관관계 연구의 수행을 위해 신선한 종양 생검 또는 기존 포르말린-고정 파라핀-포매 (FFPE) 물질을, 블록으로 또는 적어도 15-20개의 비염색 슬라이드로 획득하는 것을 허용하는데 동의해야 한다.
- [0433] 8. 하기에 의해 정의된 바와 같은 고형 종양 조직학을 갖는 대상체의 경우 충분한 기관 기능:
- [0434] a. $WBC \geq 2000/\mu L$ (제1 연구 약물 투여의 4주 내 임의의 성장 인자에서 안정적)
- [0435] b. $호중구 \geq 1500/\mu L$ (제1 연구 약물 투여의 4주 내 임의의 성장 인자에서 안정적)
- [0436] c. $혈소판 \geq 100 \times 10^3/\mu L$ (이러한 수준을 달성하기 위한 수혈은 제1 연구 약물 투여의 2주 내에는 허용되지 않음)
- [0437] d. $헤모글로빈 \geq 8.5 \text{ g/dL}$ (이러한 수준을 달성하기 위한 수혈은 제1 연구 약물 투여의 2주 내에는 허용되지 않음)
- [0438] e. $ALT \text{ 및 } AST \leq 3 \times ULN$
- [0439] f. $총 빌리루빈 \leq 1.5 \times ULN$ (정상 직접 빌리루빈을 가져야 하는 길버트 증후군을 갖는 대상체 제외)
- [0440] g. 정상 갑상선 기능, 준임상 갑상선기능저하증 ($TSH < 10 \text{ mIU/mL}$) 또는 적절한 갑상선 보충 하에 제어된 갑상선기능저하증을 가짐
- [0441] h. $혈청 크레아티닌 \leq 1.5 \times ULN$ 또는 크레아티닌 클리어런스 ($CrCl$) $\geq 40 \text{ ml/분}$ (코크로프트-가울트를 사용하여 측정됨)
- [0442] 9. 치료, PK 및 PD 샘플 수집, 및 필요한 연구 추적을 따르는 능력.
- [0443] 10. 용량 증량:
- [0444] a. 대상체는 진행성 또는 전이성 상황에서 적어도 1종의 표준 치료 요법이 존재한다면 이러한 요법을 받고, 그 후 진행하거나 그에 대해 불내성이어야 한다. 표준 요법을 거부하거나 그에 부적절한 대상체는 그의 거부/부적격이 의료 기록으로 문서화된다면 등록이 허용될 것이다.
- [0445] b. 원발성 CNS 종양을 갖는 대상체, 또는 유일한 활성 질환 부위로서 CNS 전이를 갖는 대상체를 제외하고, 모

든 고형 종양 조직학이 허용될 것이다.

11. 용량 확장:

a. 비소세포 폐암 (NSCLC)

i. 모든 대상체는 백금 이중-기반 화학요법 동안 또는 그 후에 진행성 또는 재발성 질환을 가져야 한다.

ii. 비편평 조직학을 갖는 모든 대상체는 공지된 EGFR 및 ALK 상태를 가져야 한다.

iii. 활성화 EGFR 돌연변이를 갖는 대상체는 EGFR 티로신 키나제 억제제를 제공받아야 한다.

iv. ALK 전위를 갖는 대상체는 ALK 억제제를 제공받아야 한다.

b. 자궁경부암

i. 문서화된 질환 진행을 갖는 지속성, 재발성 또는 전이성 자궁경부암

ii. 편평, 선편평 또는 선암종 조직학 - 원래의 원발성 종양의 확인이 요구된다.

iii. 지속성, 재발성, 또는 전이성 질환에 대해 1종의 선행 전신 화학 요법 (예를 들어, 파클리탁셀/시스플라틴, 파클리탁셀/시스플라틴/베바시주맵)을 받았어야 한다. 1차 방사선과 공동으로 투여된 화학요법 (예를 들어 매주 시스플라틴), 방사선 요법의 완료 후에 주어진 보조 화학요법 또는 공동 화학요법 및 방사선 요법 (예를 들어 최대 4개 사이클 동안의 파클리탁셀 및 카르보플라틴)은 전신 화학 요법으로 카운팅되지 않는다.

iv. 종양 HPV 상태의 확인: 선행 시험 결과는 공지된 경우에 허용가능하다. 종양 HPV 상태가 미지이면, 대상체는 블록 또는 비염색 슬라이드 형태의 그의 제출된 보관된 종양 조직 샘플을 종양 HPV 상태의 확인을 위해 시험하는 것을 허용하는데 동의해야 한다.

배제 기준:

1. 공지되거나 의심되는 중추 신경계 (CNS) 전이, 비치료된 CNS 전이를 갖거나, 또는 질환의 유일한 부위로서 CNS를 갖는 대상체는 배제된다. 그러나, 제어된 뇌 전이를 갖는 대상체는 등록이 허용될 것이다. 제어된 뇌 전이는 방사선 및/또는 외과적 치료 후 적어도 4주 (또는 어떠한 개입도 임상적으로 표시되지 않은 경우 4주 관찰) 동안 방사선촬영상 진행 부재, 및 적어도 2주 동안 스테로이드 휴약, 및 신규 또는 진행성 신경계 징후 및 증상 부재로 정의된다.

a. 암종성 수막염을 갖는 대상체

b. 전체 생존이 1차 또는 공동-1차 종점으로 열거되고 1차 종점에 기초한 분석이 완료되지 않은, 비교 부분의 대상체를 포함한, 니볼루맵을 사용한 임의의 선행 임상 연구에의 참여.

2. 이전 악성종양을 갖는 대상체는 배제된다 (비-흑색종 피부암, 및 상피내 암, 예컨대 하기: 방광암, 결장암, 자궁경부암/이형성증, 흑색종, 또는 유방암은 제외). 조사자에 의해 낮은 재발 위험을 제시하는 것으로 간주되는, 기간 동안 어떠한 질환의 증거 없이 치유 의도를 갖는 요법을 제공받은, 2년을 더 전에 진단된 다른 제2 악성종양을 갖는 대상체는 적격일 것이다.

3. 공동 개입을 필요로 하는 다른 활성 악성종양

4. 선행 기관 동종이식편

5. 연구 약물 투여의 제1 용량 전 4주 내의 임상시험용 약물을 포함한 임의의 항암 요법 (예를 들어, 화학요법, 생물제제, 백신, 또는 호르몬 치료), 전립선암을 갖는 대상체의 경우 GnRH 효능제 요법 및 반감기 < 4주를 갖는 항암 요법은 제외됨 (예를 들어 EGFR TKI의 선행 사용 (연구 약물의 제1 용량의 적어도 2주 전에 완료되면 허용됨)).

6. 항-GITR 항체를 사용한 선행 요법

7. 활성, 공지된 또는 의심되는 자가면역 질환을 갖는 대상체. 백반증, 제I형 당뇨병, 오직 호르몬 대체만을 필요로 하는 자가면역 상태로 인한 잔류 갑상선기능저하증, 그레이브스병 이력을 갖는 정상갑상선 환자 (의심되는 자가면역 갑상선 장애를 갖는 대상체는 연구 약물의 제1 용량 전 티로글로불린 및 갑상선 퍼옥시다제 항체 및 갑상선 자극 이뮤노글로불린에 대해 음성이어야 함), 전신 치료를 필요로 하지 않는 건선, 또는 외부 촉발자의 부재 하에 재발이 예상되지 않는 상태를 갖는 대상체는 등록이 허용된다.

- [0467] 8. 증후성이거나 또는 의심되는 약물-관련 폐 독성의 검출 또는 관리를 방해할 수 있는 간질성 폐 질환을 갖는 대상체
- [0468] 9. 프레드니손 또는 등가물의 10mg/일 초과 용량으로의 반복적 스테로이드 버스트 또는 만성 스테로이드를 필요로 하는 만성 폐쇄성 폐 질환
- [0469] 10. 활성 자가면역 질환의 부재 하에서의 >10 mg 일일 프레드니손 당량의 부신 대체 스테로이드 용량을 제외하고, 연구 약물 투여의 14일 이내에 코르티코스테로이드 (> 10 mg 일일 프레드니손 당량) 또는 다른 면역억제 약에 의한 전신 치료를 필요로 하는 상태를 갖는 대상체. 연구 약물 개시의 최대 7일 전 짧은 과정의 스테로이드 (< 5 일)에 의한 치료는 허용된다.
- [0470] 11. 하기 중 임의의 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 비제어 또는 유의한 심혈관 질환:
- [0471] a. 과거 6개월 내의 심근경색 또는 졸중/TIA
- [0472] b. 과거 3개월 내의 비제어 협심증
- [0473] c. 임상적으로 유의한 부정맥의 임의의 병력 (예컨대 심실성 빈맥, 심실 세동 또는 토르사드 드 포인트)
- [0474] d. QTcF 연장 > 480 msec
- [0475] e. 다른 임상적으로 유의한 심장 질환의 병력 (예를 들어, 심근병증, NYHA 기능적 분류 III-IV를 갖는 울혈성 심부전, 심막염, 유의한 심막 삼출)
- [0476] f. 일일 보충 산소 요법 요건
- [0477] 12. 하기에 의해 입증되는 바와 같은 임의의 만성 감염의 병력:
- [0478] a. B형 간염 표면 항원 (HBsAg)에 대한 양성 시험
- [0479] b. 정성적 C형 간염 바이러스 로드에 대한 양성 시험 (PCR에 의함)
- [0480] 13. 연구 약물 투여의 4주 내의 임의의 대수술. 대상체는 연구 약물의 제1 용량의 적어도 14일 전에 대수술 또는 유의한 외상성 손상의 영향으로부터 회복되어야 한다.
- [0481] 14. 연구 약물 전 12주 내에 감염성 질환의 예방을 위한 생 바이러스를 함유하는 비-종양학 백신의 사용. 불활성화된 계절성 인플루엔자 백신, 예를 들어 플루존(Fluzone)®의 사용은 연구 중에 제한 없이 허용될 것이다.
- [0482] 15. 연구 약물의 제1 용량 전 2주 내의 pRBC 또는 혈소판 수혈의 사용.
- [0483] 실시예 2: 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에서 단독으로 및 니볼루맵과 조합되어 주어지는 28F3.IgG1의 1/2a상 연구
- [0484] 목적
- [0485] 본 연구의 목적은 진행성 고형 종양을 갖는 대상체에서 단독으로 및 니볼루맵과 조합되어 투여될 경우의 28F3.IgG1의 안전성, 내약성 약동학, 약역학, 면역원성 및 예비 항종양 활성을 평가하기 위한 것이다.
- [0486] 표 5:

상태	개입	상
자궁경부암 비소세포폐암	약물: 28F3.IgG1 약물: 니볼루맵	1상/2상

- [0487]
- [0488] 연구 유형: 개입
- [0489] 연구 설계: 치료, 병행 배정, 개방 표지, 비-무작위화, 안전성/효능 연구
- [0490] 공식 표제: 진행성 고형 종양에서 단독으로 및 니볼루맵 (BMS-936558, 항 PD-1 모노클로날 항체)과 조합되어 투여된 항-GITR 모노클로날 항체 (28F3.IgG1)의 안전성, 내약성, 및 효능에 대한 1/2a상 용량 증량 및 코호트 확장 연구.

- [0491] 추가의 연구 세부사항:
- [0492] 1차 결과 측정:
- [0493] • 유해 사건 (AE), 임상 실험실 시험 이상에 더하여 중단 및 사망으로 이어지는 유해 사건인 심각한 유해 사건 (SAE)의 발생 횟수에 기초한 28F3.IgG1의 안전성 [시간 프레임: 연구 약물의 마지막 용량 후 최대 30일]
- [0494] 2차 결과 측정:
- [0495] • 객관적 반응률 (ORR) [시간 프레임: 치료 동안 8주마다]
- [0496] ORR은 최상의 전체 반응이 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)인 모든 치료된 대상체의 비율로서 정의된다.
- [0497] • 무진행 생존율 (PFSR) [시간 프레임: 치료 동안 8주마다]
- [0498] 24주째에 무진행으로 유지되거나 생존하고 있는 치료된 대상체의 비율. 비율은 검열된 데이터를 고려한 K-M 추정에 의해 계산될 것이다.
- [0499] • 반응 지속기간 [시간 프레임: 치료 동안 8주마다]
- [0500] 반응 지속기간은 최초 반응일과 질환 진행 또는 사망일 (먼저 발생하는 것) 사이의 시간으로서 정의된다.
- [0501] • 28F3.IgG1의 최대 관찰 농도 (Cmax) [시간 프레임: 제1일 내지 제56일]
- [0502] • 28F3.IgG1의 최대 관찰 농도의 시간 (Tmax) [시간 프레임: 제1일 내지 제56일]
- [0503] • 28F3.IgG1의 1회 투여 간격에서의 농도-시간 곡선하 면적 (AUC [TAU]) [시간 프레임: 제1일 내지 제56일]
- [0504] • 28F3.IgG1의 0시부터 마지막 정량화가 가능한 농도의 시간까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적 (AUC (0-T)) [시간 프레임: 제1일 내지 제56일]
- [0505] • 28F3.IgG1에 대한 항-약물 항체 (ADA) 반응 [시간 프레임: 제1일 내지 제56일]
- [0506] • 28F3.IgG1 및 니볼루맵에 대한 항-약물 항체 반응 [시간 프레임: 제1일 내지 제56일]
- [0507] 표 6:

부문	배정된 개입
실험: 단독 요법 - 28F3.IgG1 (용량 증가) 명시된 바와 같은 28F3.IgG1 용량	약물: 28F3.IgG1
실험: 조합 요법 - 28F3.IgG1 + 니볼루맵 (용량 증가) 명시된 바와 같은 28F3.IgG1 + 니볼루맵 용량	약물: 28F3.IgG1 약물: 니볼루맵
실험: 단독 요법 - 28F3.IgG1 (용량 확장) 명시된 바와 같은 28F3.IgG1 용량	약물: 28F3.IgG1
실험: 조합 요법 - 28F3.IgG1 + 니볼루맵 (용량 확장) 명시된 바와 같은 28F3.IgG1 + 니볼루맵 용량	약물: 28F3.IgG1 약물: 니볼루맵

- [0508]
- [0509] 적격성:
- [0510] 연구에 적격인 연령: 18세 이상
- [0511] 연구에 적격인 성별: 둘 다
- [0512] 포함 기준:

- [0513] ● 용량 증량의 경우:
- [0514] i) 임의의 이전에 치료된 진행성 (전이성 또는 불응성) 고형 종양을 갖는 대상체
- [0515] ● 코호트 확장의 경우:
- [0516] i) 대상체는 적격이기 위해 이전에 치료된 진행성 고형 종양을 가져야 한다.
- [0517] ● 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 0 또는 1
- [0518] ● 치료-전 및 치료-중 신선한 종양 생검을 제공할 의향이 있고 제공할 수 있다
- [0519] ● 가임 여성 및 남성은 치료 동안 및 여성의 경우 치료 후 23주 및 남성의 경우 31주 동안 허용되는 피임 방법을 사용해야 한다
- [0520] 배제 기준:
- [0521] ● 금지된 중추 신경계 전이 또는 유일한 질환원으로서 중추 신경계
- [0522] ● 다른 수반된 악성종양 (프로토콜에 따라 일부 예외가 있음)
- [0523] ● 활성, 금지되거나 의심되는 자가면역 질환
- [0524] ● 비제어 또는 유의한 심혈관 질환
- [0525] ● 만성 간염의 병력
- [0526] ● 활성 간염 (B 또는 C형)의 병력
- [0527] ● 간 또는 골수 기능 장애
- [0528] ● 연구 시작의 1개월 미만 전의 대수술.
- [0529] 실시예 3: 진행성 고형 종양을 갖는 환자에서의 단독의 및 니볼루맙과 조합된 28F3.IgG1 (글루코코르티코이드-유도된 종양 괴사 인자 수용체-관련 유전자 [GTR] 효능제)의 1/2a상 연구의 예비 결과
- [0530] 배경: 28F3.IgG1은 GTR에 결합하고 T 이펙터 세포 활성화 및 T 조절 세포의 가능한 감소/불활성화를 촉진하는 완전 인간 IgG1 효능제 mAb이다. 전임상 데이터는 항-GTR + 항-프로그램화된 사멸-1 (PD-1)에 의한 증진된 항종양 T-세포 활성을 보여준다. 여기서, 본 발명자들은 진행성 고형 종양을 갖는 환자에서 28F3.IgG1 ± 니볼루맙 (항-PD-1 mAb)의 1/2a상 연구로부터의 예비 용량 증량 데이터를 기재한다.
- [0531] 방법: 용량 증량 동안, 환자에게 28F3.IgG1 (10-800 mg) 또는 28F3.IgG1 (30-800 mg) + 니볼루맙 (240 mg)을 2주마다 제공하였다 (도 1). 목적은 안전성 (1차), 면역원성, 약동학 (PK), 약역학 (PD) 및 효능을 포함하였다.
- [0532] 결과: 2016년 12월 12일에, 66명의 환자를 28F3.IgG1 (n = 29) 또는 28F3.IgG1 + 니볼루맙 (n = 37)으로 치료하였다. 용량 증량 동안 어떠한 용량-제한 독성 (DLT)도 보고되지 않았다. 28F3.IgG1/28F3.IgG1 + 니볼루맙에 의해 보고된 가장 흔한 치료-관련 유해 사건은 발열 (21%/30%), 오한 (10%/16%), 및 피로 (14%/14%)를 포함하였고; 사건은 조합물로 치료된 4명의 환자 (6%) (G3 리파제 [n = 1], G3 폐 감염 [n = 1], G3 피로 [n = 1], 및 G3 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 및 G4 크레아틴 포스포키나제 [n = 1; 치료 중단으로 이어짐])를 제외하고 모든 환자에서 G1/2였다. 예비 데이터는 28F3.IgG1에 대한 면역원성의 발생률이 28F3.IgG1 ± 니볼루맙을 투여한 경우 낮다는 것을 나타낸다. 예비 데이터는 또한 28F3.IgG1 ± 니볼루맙이 단일 용량 후에 용량 비례성을 갖는 선형 PK를 나타내고, 28F3.IgG1 ± 니볼루맙이 말초 혈액에서의 PD 분석에서 생물학적으로 활성임을 나타낸다. 초기 항종양 활성은 조합물로 치료된 여러 환자에서 관찰되었다.
- [0533] 결론: 이는 항-GTR mAb ± PD-1 억제제에 의한 임상 데이터의 최초 보고이다. 28F3.IgG1 ± 니볼루맙은 내약성이 우수하였고, DLT는 없었고 면역원성은 낮았다. 항종양 활성은 28F3.IgG1 + 니볼루맙에 의해 생물학적 활성이 예측된 용량에서 관찰되었다. 진행성 고형 종양을 갖는 환자에서의 이러한 조합물의 추가의 평가는 진행 중이다.

[0534] 실시예 4: 기준선 인구통계, 선행 요법, 및 치료 노출

[0535] 표 7은 실시예 1 내지 3에 기재된 임상 시험에 수반된 환자에 대한 정보를 제공한다.

[0536] 표 7: 기준선 인구통계, 선행 요법, 및 치료 노출

	GIR Ab	GIR Ab + 니볼루맵
	모두 단독 (n = 29)	모두 조합 (n = 37)
중앙값 연령 (범위), 세	56 (28-74)	59 (21-97)
ECOG 수행 상태, n		
0	14	13
1	15	24
종양 유형, n		
흑색종	6	1
자궁경부	3	4
결장	3	2
유방	2	2
담관암종	2	1
신장	1	2
췌장	1	2 ^a
난소	3	3
기타 (≤ 2 환자)	14	23
선행 요법의 수, n		
1	12	15
2	5	2
≥ 3	9	17
선행 항-PD-1/PD-L1, n	7	5

[0537]

[0538] ^a 바터 팽대부의 선암종을 갖는 1명의 환자 포함.

[0539] 중앙 치료 지속기간은 28F3.IgG1 단독요법의 경우 7 내지 15.5주 범위였고, 28F3.IgG1 + 니볼루맵의 경우 8 내지 18주 범위였다 (지속기간은 240/240 mg 및 800/240 mg 용량의 경우 더 길었다).

[0540] 실시예 5: 28F3.IgG1 ± 니볼루맵은 내약성이 우수하다.

[0541] 본 실시예는 실시예 1-4에 기재된 임상 시험 동안 관찰된 임의의 유해 사건을 기재한다.

[0542] 어떠한 용량 관련 독성 (DLT) 또는 치료-관련 사망도 관찰되지 않았고, 28F3.IgG1 + 니볼루맵에 의한 안전성은 니볼루맵 단독요법의 선행 연구에서 관찰된 것과 일치한다. 모든 환자의 치료 관련 유해 사건 (TRAE)의 존재 또는 부재를 표 8에 열거한다.

- [0552] - 240 mg-용량 (± 니볼루맵; 정상 상태 수준)은 전임상 연구에서 생물학적으로 활성인 것으로 추정되는 농도 (13 µg/mL; 점선)를 초과함; 및
- [0553] - 면역원성은 낮았고, 어떠한 환자도 지속적인 양성 항-약물 항체를 갖지 않았다.
- [0554] 또한, GITR Ab 단독요법의 PK는 10-800 mg의 용량 범위에서 선형이고, 항체의 반감기는 9-12일이다.
- [0555] 실시예 7: 28F3.IgG1 ± 니볼루맵은 말초 혈액 내 증식성 (Ki67+) NK 및 CD8 세포를 증가시킨다
- [0556] 본 실시예는 실시예 1 내지 6에 기재된 임상 시험에 수반된 환자로부터의 PD 데이터를 제공한다.
- [0557] 제1 용량의 GITR Ab 또는 GITR Ab 및 니볼루맵을 환자에게 투여한 후 제8일에, GITR Ab는 니볼루맵의 존재 또는 부재 하에서 환자의 말초 혈액 내 증식성 (Ki67+) NK 및 CD8 세포를 증가시킨다 (도 3 참조). 증식성 CD8+ T 세포 수준은 CD45+CD3+CD4-CD8+Ki67+ 세포의 수준을 측정함으로써 결정하였다. Ki67 양성 세포를 항-Ki-67 항체 PerCP5.5 (클론 B56; Cat#561284, 비디 바이오사이언시스(BD Biosciences))로 검출하였다.
- [0558] 증식성 NK 세포의 유동 세포측정 분석을 위해 하기 프로토콜을 사용하였다. 혈액 샘플을 직접 정맥 천자에 의해 수집하고, 스트렉 시토체크스(Streck Cytochex) BCT 튜브에 수집하였다. 이들 튜브에의 혈액의 수집은 샘플이 혈액 수집 후 72시간까지 정확하게 분석될 수 있게 한다. 별개의 세포 집단의 절대 카운트의 하류 계산을 위한 TBNK (비디 바이오사이언시스) 분석을 위해 분취액을 취하였다. 나머지 샘플은 표준 비디 팜리스(BD pharmlyse) 절차를 사용한 적혈구의 용해에 적용하였다. 이어서, 세포를 표면 항원 CD45-ApC-H7 (2D1, 비디 바이오사이언시스), CD3-AF700 (SK7, 바이오레전드(Biolegend)), CD16-BV510 (3G8, 비디 바이오사이언시스), CD27-BV605 (O323, 바이오레전드), CD56-AF647 (HCD56, 바이오레전드), CD94-FITC (DX22, 바이오레전드), NKp46-BV421 (9E2, 비디 바이오사이언시스), HLA-DR-BV650 (G46-6, 비디 바이오사이언시스), TIM-3-PE (344823, 알앤디 시스템즈(R&D systems)), NKG2D-PE-CF594 (1D11, 비디 바이오사이언시스), 및 CD57-PE-Cy7 (TB01, 이바이오사이언시스(ebiosciences))에 특이적인 형광 표지된 항체를 사용하여 염색하였다. 표면 염색 후, 샘플을 고정시키고, 비디 바이오사이언시스 시토플렉스/시토플 시약에 대한 표준 프로토콜을 사용하여 투과화 하였다. Ki67의 존재는 PerCP5.5 (B56, 비디 바이오사이언시스)로 표지된 특이적 항-Ki67 항체를 사용하여 측정하였다. 이어서, 샘플을 베크만 쿨터(Beckman Coulter) 시토플렉스 S 유동 세포측정기 상에서 획득하고, 생성된 데이터를 플로우조 소프트웨어 (트리스타(TreeStar))를 사용하여 분석하였다. 사용된 항체를 하기 표에 제시한다:

[0559] 표 9:

항원	클론	표지	Cat #	공급업체
CD94	DX22	FITC	305504	바이오레전드
Ki-67	B56	PerCP5.5	561284	비디 바이오사이언시스
CD56	HCD56	AF647	318314	바이오레전드
CD3	SK7	AF700	344822	바이오레전드
CD45	2D1	APC-H7	560178	비디 바이오사이언시스
NKp46	9E2	BV421	564065	비디 바이오사이언시스
CD16	3G8	BV510	563830	비디 바이오사이언시스
CD27	O323	BV605	302830	바이오레전드
HLA-DR	G46-6	BV650	564231	비디 바이오사이언시스
TIM-3	344823	PE	FAB2365P	알앤디 시스템즈
NKG2D	1D11	PE-CF594	562498	비디 바이오사이언시스
CD57	TB01	PE Cy-7	25-0577-42	이바이오사이언스

[0560]

[0561] 증식성 NK 세포는 CD45+CD3-CD56+Ki67+이다.

[0562] 증식성 CD8 세포의 유동 세포측정 분석을 위해 하기 프로토콜을 사용하였다. 혈액 샘플을 직접 정맥 천자에 의해 수집하고, 스트렉 시토체크스 BCT 튜브에 수집하였다. 이들 튜브에의 혈액의 수집은 샘플이 혈액 수집 후 72 시간까지 정확하게 분석될 수 있게 한다. 별개의 세포 집단의 절대 카운트의 하류 계산을 위한 TBNK (비디 바이오사이언시스) 분석을 위해 분취액을 취하였다. 나머지 샘플은 표준 비디 팜리스 절차를 사용한 적혈구의 용해에 적용하였다. 이어서, 세포를 표면 항원 CD45-ApC-H7 (2D1, 비디 바이오사이언시스), CD3-AF700 (SK7, 바이오레전드), CD4-BV510 (OKT4, 바이오레전드), CD8a-BV605 (RPA-T8, 비디 바이오사이언시스), CD27-AF647 (O323, 바이오레전드), CD45RA-BB515 (HI100, 비디 바이오사이언시스), CD197-BV421 (G043H7, 바이오레전드),

HLA-DR-BV650 (G46-6, 비디 바이오사이언시스), PD-1-PE (MIH4, 이바이오사이언시스), CD38-PE Dazzle 594 (HB7, 바이오레전드), 및 CD152-PE-Cy7 (BNI3, 비디 바이오사이언시스)에 특이적인 형광 표지된 항체를 사용하여 염색하였다. 표면 염색 후, 샘플을 고정시키고, 비디 바이오사이언시스 시토픽스/시토피 시약에 대한 표준 프로토콜을 사용하여 투과화하였다. Ki67의 존재는 PerCP5.5 (B56, 비디 바이오사이언시스)로 표지된 특이적 항-Ki67 항체를 사용하여 측정하였다. 이어서, 샘플을 베크만 쿨터 시토피렉스 S 유동 세포측정기 상에서 획득하고, 생성된 데이터를 플로우조 소프트웨어 (트리스타)를 사용하여 분석하였다. 사용된 항체를 하기 표에 제시한다:

표 10:

항원	클론	표지	Cat #	공급업체
CD45RA	HI100	BB515	564552	비디 바이오사이언시스
Ki-67	B56	PerCP5.5	561284	비디 바이오사이언시스
CD197	GO43H7	BV421	353208	바이오레전드
CD4	OKT4	BV510	300546	바이오레전드
CD8a	RPA-T8	BV605	563821	비디 바이오사이언시스
HLA-DR	G46-6	BV650	563965	비디 바이오사이언시스
CD27	O323	AF647	302812	바이오레전드
CD3	SK7	AF700	344822	바이오레전드
CD45	2D1	APC-H7	560178	비디 바이오사이언시스
PD1	MIH4	PE	12-9969-42	이바이오사이언스
CD38	HB7	PE Dazzle 594 (TR)	331226	바이오레전드
CD152	BNI3	PE-Cy7	560651	비디 바이오사이언시스

CD8 증식성 CD8+ 세포는 CD45+CD3+CD4-CD8+Ki67+이다.

결과는 GITR Ab가 30 mg - 240 mg에서 단독으로 및 니볼루맵과 조합되어 생물학적으로 활성임을 보여준다.

실시예 8: 28F3.IgG1 + 니볼루맵은 CD8 기억 세포의 증식 및 활성화를 증가시킨다

본 실시예는 실시예 1 내지 7에 기재된 임상 시험에 수반된 환자로부터의 PD 데이터를 제공한다.

확장 상 환자의 면역표현형결정은 CD8 이펙터 기억 세포 및 중심 기억 세포의 증가된 증식 및 활성화를 보여준다 (도 4 참조). 일시적인 증가가 제8일 및 제15일 투여전 사이에 관찰되었다. CD4 세포에 의해 유사한 결과가 관찰되었다.

유동 세포측정 분석을 위해, 혈액 샘플을 직접 정맥 천자에 의해 수집하고, 스트랙 시토크스 BCT 튜브에 수집하였다. 이들 튜브에의 혈액의 수집은 샘플이 혈액 수집 후 72시간까지 정확하게 분석될 수 있게 한다. 별개의 세포 집단의 절대 카운트의 하류 계산을 위한 TBNK (비디 바이오사이언시스) 분석을 위해 분취액을 취하였다. 나머지 샘플은 표준 비디 팜리스 절차를 사용한 적혈구의 용해에 적용하였다. 이어서, 세포를 표면 항원 CD45-ApC-H7 (2D1, 비디 바이오사이언시스), CD3-AF700 (SK7, 바이오레전드), CD4-BV510 (OKT4, 바이오레전드), CD8a-BV605 (RPA-T8, 비디 바이오사이언시스), CD27-AF647 (O323, 바이오레전드), CD45RA-BB515 (HI100, 비디 바이오사이언시스), CD197-BV421 (GO43H7, 바이오레전드), HLA-DR-BV650 (G46-6, 비디 바이오사이언시스), PD-1-PE (MIH4, 이바이오사이언시스), CD38-PE Dazzle 594 (HB7, 바이오레전드), 및 CD152-PE-Cy7 (BNI3, 비디 바이오사이언시스)에 특이적인 형광 표지된 항체를 사용하여 염색하였다. 표면 염색 후, 샘플을 고정시키고, 비디 바이오사이언시스 시토픽스/시토피 시약에 대한 표준 프로토콜을 사용하여 투과화하였다. Ki67의 존재는 PerCP5.5 (B56, 비디 바이오사이언시스)로 표지된 특이적 항-Ki67 항체를 사용하여 측정하였다. 이어서, 샘플을 베크만 쿨터 시토피렉스 S 유동 세포측정기 상에서 획득하고, 생성된 데이터를 플로우조 소프트웨어 (트리스타)를 사용하여 분석하였다. 사용된 항체를 하기 표에 제시한다:

[0571] 표 11:

항원	클론	표지	Cat #	공급업체
CD45RA	HI100	BB515	564552	비디 바이오사이언시스
Ki-67	B56	PerCP5.5	561284	비디 바이오사이언시스
CD197	GO43H7	BV421	353208	바이올레전드
CD4	OKT4	BV510	300546	바이올레전드
CD8a	RPA-T8	BV605	563821	비디 바이오사이언시스
HLA-DR	G46-6	BV650	563965	비디 바이오사이언시스
CD27	O323	AF647	302812	바이올레전드
CD3	SK7	AF700	344822	바이올레전드
CD45	2D1	APC-H7	560178	비디 바이오사이언시스
PD1	MIH4	PE	12-9969-42	이바바이오사이언스
CD38	HB7	PE Dazzle 594 (TR)	331226	바이올레전드
CD152	BNI3	PE-Cy7	560651	비디 바이오사이언시스

[0572]

[0573] 하기 마커를 사용하여 상이한 유형의 세포를 정량화하였다:

[0574] CD8 이펙터 기억: CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-

[0575] CD8 이펙터 기억 활성화: CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-HLA-DR+

[0576] CD8 이펙터 기억 증식성: CD45+CD3+CD4-CD8+CD197-CD45RA-Ki67+

[0577] CD8 중심 기억: CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-

[0578] CD8 중심 기억 활성화: CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-HLA-DR+

[0579] CD8 중심 기억 증식성: CD45+CD3+CD4-CD8+CD197+CD45RA-Ki67+

[0580] CD4 이펙터 기억: CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-

[0581] CD4 이펙터 기억 활성화: CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA-HLA-DR+

[0582] CD4 이펙터 기억 증식성: CD45+CD3+CD4+CD8-CD197-CD45RA- Ki67+

[0583] CD4 중심 기억: CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-

[0584] CD4 중심 기억 활성화: CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-HLA-DR+

[0585] CD4 중심 기억 증식성: CD45+CD3+CD4+CD8-CD197+CD45RA-Ki67+

[0586] 실시예 9: 높은 GITR 발현을 갖는 것으로 공지된 종양 유형에서의 반응: 자궁경부암을 갖는 환자에서의 28F3.IgG1 + 니볼루맵에 대한 반응

[0587] 자궁경부암은 높은 GITR 발현과 연관되어 왔다 (Padovani CTJ et al. Rev Soc Bras Med Trop. 2013;46:288-292. 2 및 Visser J et al. Clin Exp Immunol. 2007;150:199-209). 3차 선행 요법 (화학요법 ± VEGF 억제제)을 받은 전이성 자궁경부암을 갖는 44세 환자를 GITR Ab 240 mg 및 니볼루맵 240 mg의 조합물로 치료하였다. 약 9개월 후에, 환자는 부분 반응을 보였고, 종양 부담의 최상의 변화는 -62%였다 (도 5). 데이터 컷오프 시 반응 지속기간은 8주였고, 반응은 여전히 진행중이었다.

[0588] 실시예 10: 전형적으로 IO 반응성이지 않은 종양 유형에서의 반응: 바터 췌장부의 선암종을 갖는 환자에서의 28F3.IgG1 + 니볼루맵

[0589] 3차 선행 요법 화학요법을 받은 바터 췌장부의 선암종을 갖는 69세 환자를 GITR Ab 240 mg 및 니볼루맵 240 mg의 조합물로 치료하였다. 부분 반응이 관찰되었고, 종양 부담의 최상의 변화는 -38%였다 (도 6). 데이터 컷오프 시 반응 지속기간은 16주였고; 반응은 여전히 진행중이었다.

[0590] 실시예 11: 항-PD-1 요법 중 진행 후의 반응: 흑색종을 갖는 환자에서의 28F3.IgG1 + 니볼루맵

[0591] 3차 선행 요법 (BRAF 억제제, PD-1 억제제 [3개월 (2014년 2월에서 5월) 동안 켈브롤리주맵; 최상의 반응은 진행성 질환], 및 BRAF + MEK 억제제)을 받은 전이성 흑색종을 갖는 59세 환자를 GITR Ab 100 mg 및 니볼루맵 240 mg의 조합물로 치료하였다. 부분 반응이 관찰되었고, 종양 부담의 최상의 변화는 -41%였다 (도 7). 데이

터 컷오프 시 반응 지속시간은 24주였고; 반응은 여전히 진행중이었다.

- [0592] 실시예 12: 항-PD-1 요법 중 진행 후의 반응: 비인두암을 갖는 환자에서의 28F3.IgG1 + 니볼루맵
- [0593] 3차 선행 요법 (화학요법, PD-1 억제제 [6개월 (2014년 7월에서 2015년 1월) 동안 펌브롤리주맵; 최상의 반응은 후속 진행이 존재하는 부분 반응임], FGFR + PI3K 억제제)을 받은 비인두암을 갖는 32세 환자를 G1TR Ab 240 mg 및 니볼루맵 240 mg의 조합물로 치료하였다. 부분 반응이 관찰되었고, 중앙 부담의 최상의 변화는 -43%였다 (도 8). 데이터 컷오프 시 반응 지속시간은 17주였고; 반응은 여전히 진행중이었다.
- [0594] 따라서, 적어도 실시예 10 및 11에 기재된 결과에 기초하여, 선행 항-PD1 요법 중/후에 진행된 환자를 항-G1TR 항체 및 항-PD-1 또는 PD-L1 길항제의 조합물로 치료할 수 있다.
- [0595] 따라서, 실시예는 항-G1TR mAb + PD-1 억제제의 최초 임상 보고를 보여준다. 조합 치료는 하기를 입증하였다:
- [0596] - 노출에서의 용량-관련 증가를 갖는 선형 PK 및 낮은 면역원성 발생률;
- [0597] - 니볼루맵 단독요법과 일치하는 우수한 내약성의 안전성 프로파일; 및
- [0598] - 말초 혈액에서 NK 및 CD8 세포의 증식이 증가되고 이펙터 및 중심 기억 세포의 증식 및 활성화가 증가된 생물학적 활성.
- [0599] 또한, 임상 반응은 28F3.IgG1 + 니볼루맵에 의해 생물학적 활성 용량에서, 및 선행 항-PD1 요법 중 또는 그 후에 진행된 환자를 포함하여 관찰되었다.
- [0600] 실시예 13. 최초 인간 출발 용량 선택을 위한 모델-기반 PK/PD 통합
- [0601] 본 실시예는 이전 실시예에 기재된 임상 시험에 사용된 28F3.IgG1에 대한 최초 인간 (FIH) 출발 용량을 결정하는 방법을 기재한다.
- [0602] 암 면역요법을 위한 단백질 치료제의 FIH 출발 용량을 선택하는 것은 중요하고, 이는 암 면역요법 효능제, 예를 들어 G1TR 효능제에 대해 특히 도전이 된다. 면역-매개 유해 효과 (irAE)는 암 면역요법제의 초기 개발에서의 주요 문제 중 하나이다. irAE는 대부분 과도한 약리학으로 인한 온-타겟 독성이다. FIH 출발 용량 선택은 대부분 독성학-기반 접근법으로부터 통합된 약리학-기반 방법으로 진화되어 왔다. 암 환자에 대한 출발 용량 선택은 FIH 연구에서 안전성과 효능을 균형을 이루게 하는 것을 목표로 한다. PK/PD 모델링은 비임상 PK 및 약리학 데이터 통합에서 중요한 역할을 한다.
- [0603] 신규 면역조정 단백질 치료제에 대한 FIH 안전한 출발 용량 선택을 위한 접근법을 도 9에 제시한다.
- [0604] 28F3.IgG1은 Teff 생존을 증가시키고 Treg-매개 억제를 감소시키는 완전 인간 효능제 항체이다. FcγR 매개된 ADCC 활성은 중앙내 G1TR 높은 발현 Treg의 우선적인 고갈을 발생시킨다. 최소 예상 생물학적 효과 수준 (MABEL) 접근법은 미지의 임상 안전성 정보를 갖는 신규 표적에 대한 효능작용 메카니즘으로 인해 FIH 출발 용량을 선택하는데 사용되었다. 28F3.IgG1 FIH 출발 용량 선택 다이어그램이 도 10에 제공된다. DTA-mIgG2a 및 G2b는 mIgG2a 또는 mIgG2b Fc를 갖는 항-mG1TR 대응 항체이다. 데이터 분석 방법을 도 11에 제시한다. MABEL 기준은 다음과 같았다:
- [0605] ● 시험관내 활성/PD 반응: 대조군과 유의하게 상이한 ($P < 0.05$) >50% 확률을 가질 것.
- [0606] ● 항종양 효능: 최대 효능의 20%
- [0607] 표 12는 28F3.IgG1 및 그의 마우스 대응물 (DTA1-mIgG2a 및 G2b)의 시험관내 효능을 보여준다. CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포에 대한 모든 3종의 항체의 진화도는 유사하였다.

표 12:

	활성화된 T 세포에 대한 시험관내 결합 EC50 (nM)		
	28F3.IgG1	DTA1-mIgG2a	DTA1-mIgG2b
CD4+ T 세포	0.37 (인간)	0.14 (마우스)	0.33 (마우스)
CD8+ T 세포	0.44 (인간)	0.17 (마우스)	0.33 (마우스)

[0609]

[0610] 인간 전혈 PBMC에서 시험관내 시토카인 방출 및 림프구 활성화에 대한 28F3.IgG1의 효과를 결정하였다. 도 12에 제시된 바와 같이:

[0611] 어떠한 시토카인 방출 또는 인간 T 또는 B 세포 상에서의 활성화 마커의 증가된 발현이 존재하지 않았고;

[0612] NK 세포 상의 구성적으로 낮은 수준의 G1TR 발현과 일치하는 NK 세포 활성화 (높은 CD69+ 및 CD25+)가 존재하였고;

[0613] 1 µg/mL에서 최소 증가를 갖는 NK 세포 활성화가 존재하였다.

[0614] 동계 마우스 CT26 종양 모델 (Balb/C 마우스 내로 CT26 세포 이식)에서 마우스 대용 항체 DTA1-mIgG2a의 생체내 효능을 결정하였다. 투여 스케줄을 도 13에 제시하며, 항체는 세포 이식 후 제7일, 제14일 및 제21일에 투여되었다. 제12일에 종양 (%CD8+ T 세포, %Treg, CD8+ T 세포/Treg 비) 및 혈액 (CD8+ T 세포 중 %Ki67 및 %Ki67+CD25+)에서 PD를 결정하였다. 도 14에 제시된 바와 같이, 0.3-1 mg/kg의 용량이 혈액 중에서 증식성 CD8+ T 세포의 최소 증가를 달성하였다. 종양에서, CD8+ T 세포/Treg 비의 유사한 최소 증가가, 혈액에서 확인된 것과 유사하게, 0.3-1 mg/kg에서 관찰되었다(도 15).

[0615] 항종양 효능과 관련하여, DTA1-mIgG2a에 의하면 0.2 mg/kg에서 최소 효능이 관찰되었다. DTA1-mIgG2b의 경우에 0.6 mg/kg에서 최소 효능이 관찰되었다. 도 16에 제시된 바와 같이, 20% 생존을 달성하기 위한 항체의 노출은 단일 0.2 mg/kg 용량에서의 노출과 동등하였다.

[0616] 상기 논의된 데이터를 사용하여 28F3.IgG1의 MABEL 용량을 산출하였다. 표 13에 제시된 바와 같이, 산출된 용량은 항체의 2.4-13.6 mg 균일 용량, 또는 0.03-0.17 mg/kg인 것으로 결정되었다.

[0617] 표 13:

시험관내 연구	28F3.IgG1		인간에서 28F3.IgG1 MABEL
NK 세포 CD25 및 CD69 활성화 바이오마커	1 µg/mL		3.2 mg (0.04 mg/kg)
생체내 CT26 마우스 모델	DTA1- mIgG2a	DTA1- mIgG2b	2.4-13.6 mg (0.03-0.17 mg/kg)
CD8+ T 세포의 혈액 %Ki67+	0.3-1 mg/kg	0.3-1 mg/kg	
종양 침윤 림프구 CD8+ T 세포/Treg 비	0.3 mg/kg	0.3-1 mg/kg	
항종양 효능	0.2 mg/kg	0.6 mg/kg	

[0618]

[0619] 인간 유효 용량을 도 17에 제시된 바와 같이 마우스 효능 데이터에 기초한 산출에 의해 결정하였다. 산출된 인간 유효 용량은 13 µg/mL의 평균 정상 상태 농도 (C_{ss,ave})를 목표로, 0.7-1.4 mg/kg iv, Q2W인 것으로 결정되었다. 모델에서의 일부 불확실성은 하기를 포함한다: 마우스 종양 모델의 관련성; 마우스 대용 항체가 연구에 사용됨; 및 huIgG1 대비 mIgG2a는 상이한 고갈 효력을 가질 수 있음.

[0620] 결론적으로, 모델-기반 비임상 PK/PD 데이터 통합은 조기 임상 개발을 용이하게 한다. 약리학적 활성 및 안전성이 균형을 이루도록 10 mg의 I상 출발 용량 (2.4-13.6 mg MABEL 용량 범위 내)을 선택하였다. 이러한 용량은 원숭이에서의 IND 독성 연구로부터 산출된 최대 권장 출발 용량 (992 mg 또는 12 mg/kg)보다 약 100-배 더 낮았고, 산출된 인간 유효 용량 (0.7-1.4 mg/kg)보다 약 10-배 더 낮았다.

[0621] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 10, 30, 100, 240, 및 800 mg의 1상 용량 증량은 내약성이 우수하였고; 240

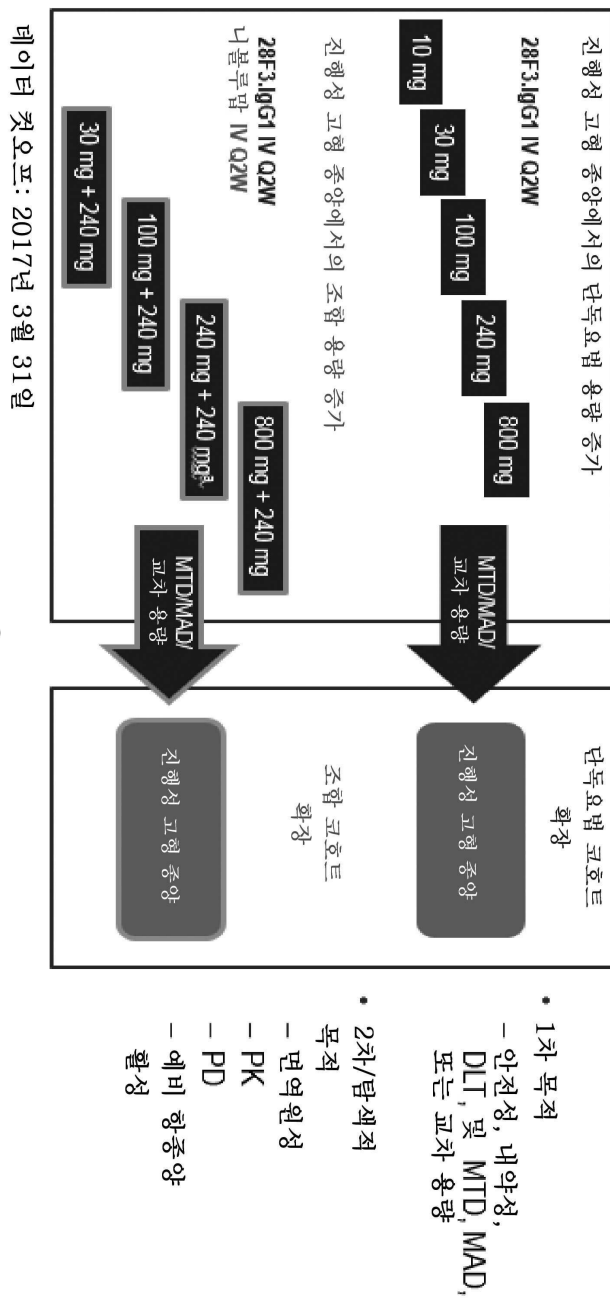
mg C_{ss}_최저는 13 µg/mL의 농도를 초과하였고; 각각의 Q2W의 경우 니볼루맵 240 mg과의 조합물로, 말초 혈액에서 증식성 NK 및 CD8 세포의 증가가 관찰되었다.

[0622] 등가물:

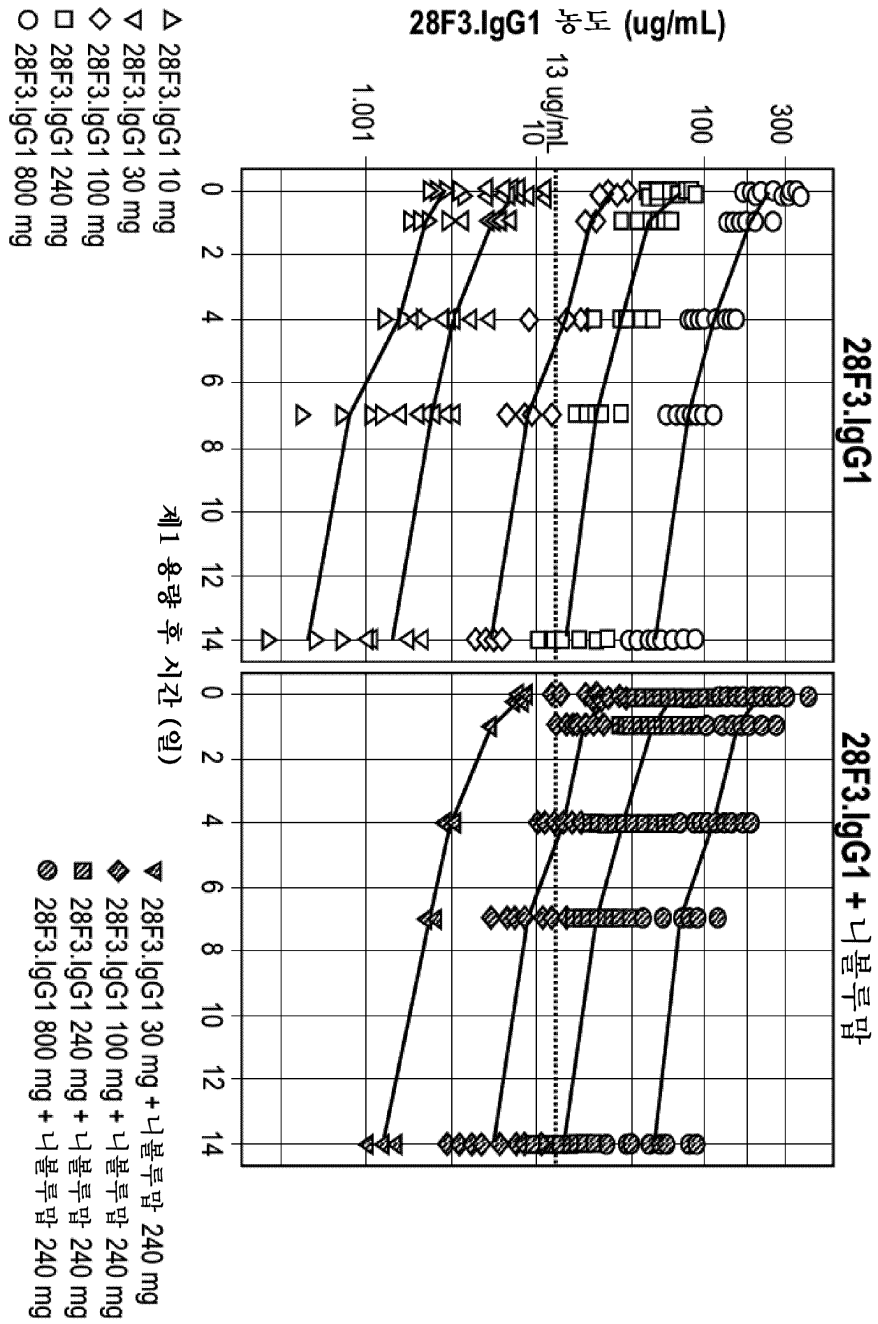
[0623] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험에 불과한 실험을 사용하여 본원에 개시된 구체적 실시양태의 많은 등가물을 인식하거나 또는 그를 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

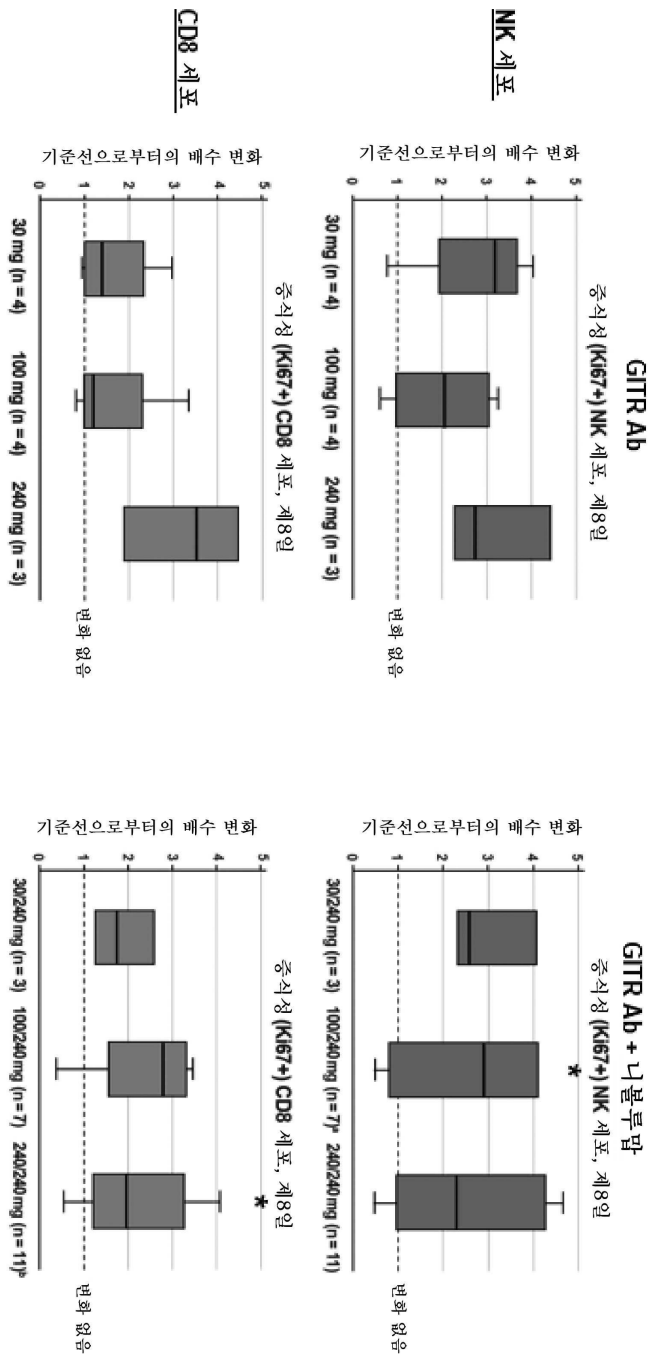
도면1



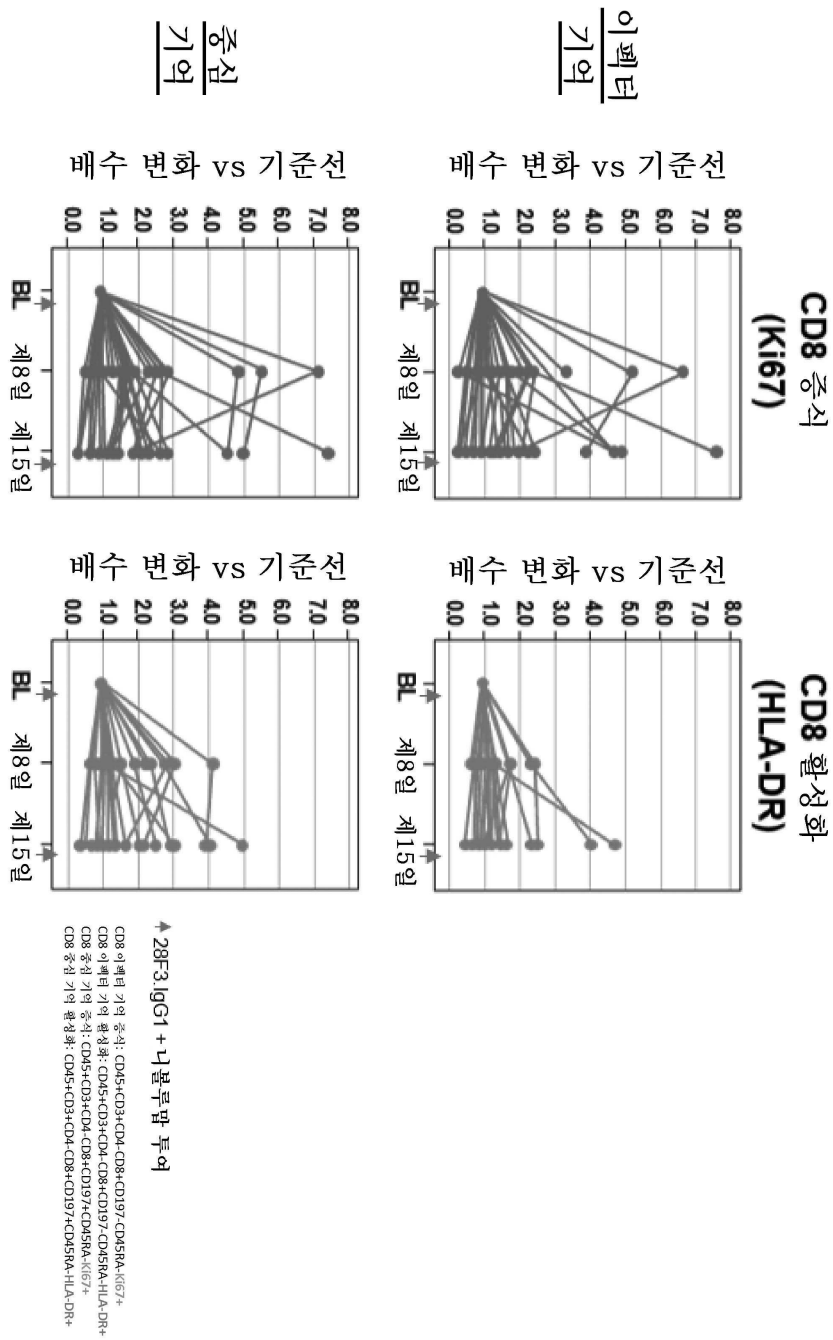
도면2



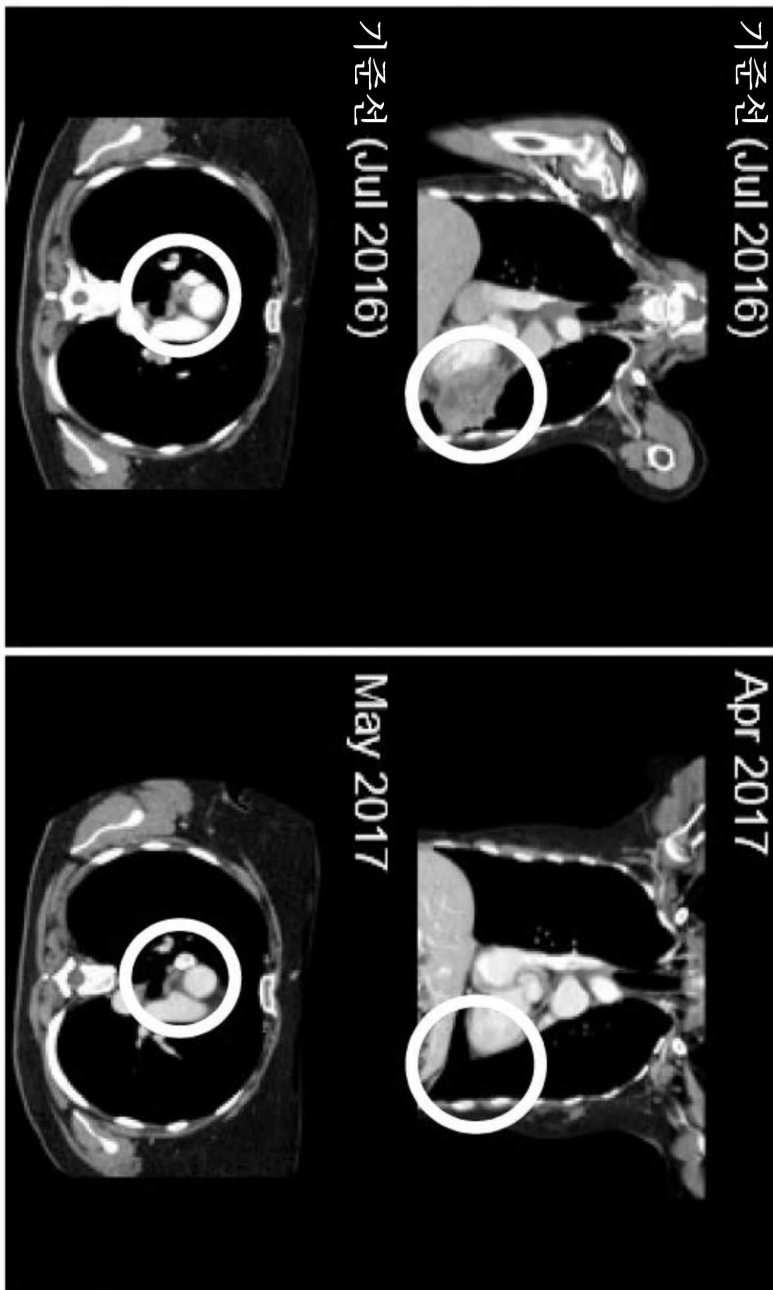
도면3



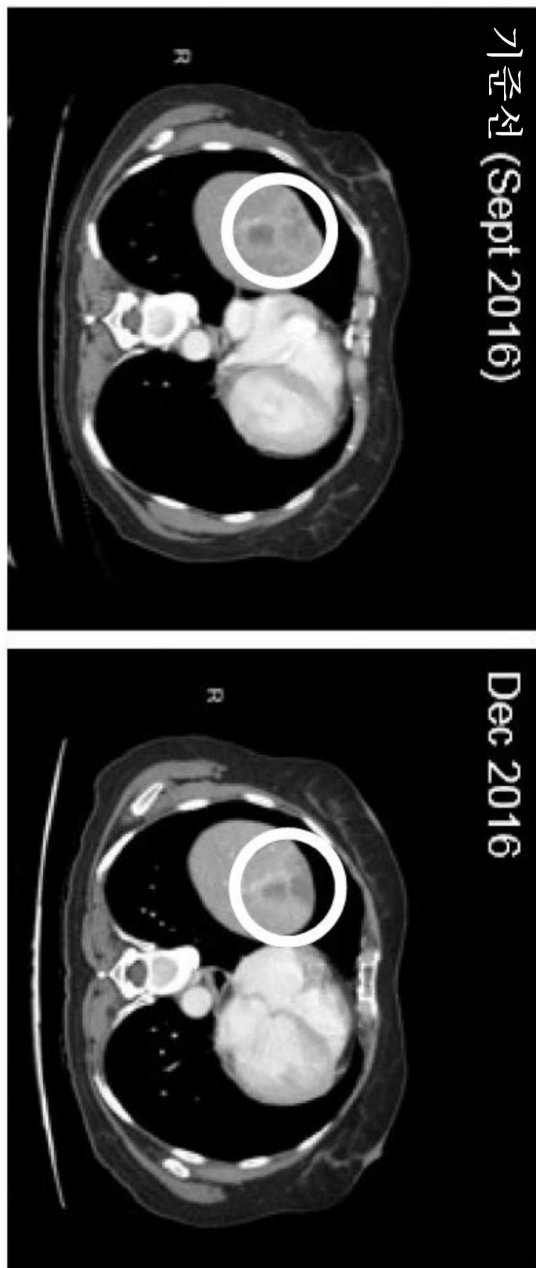
도면4



도면5



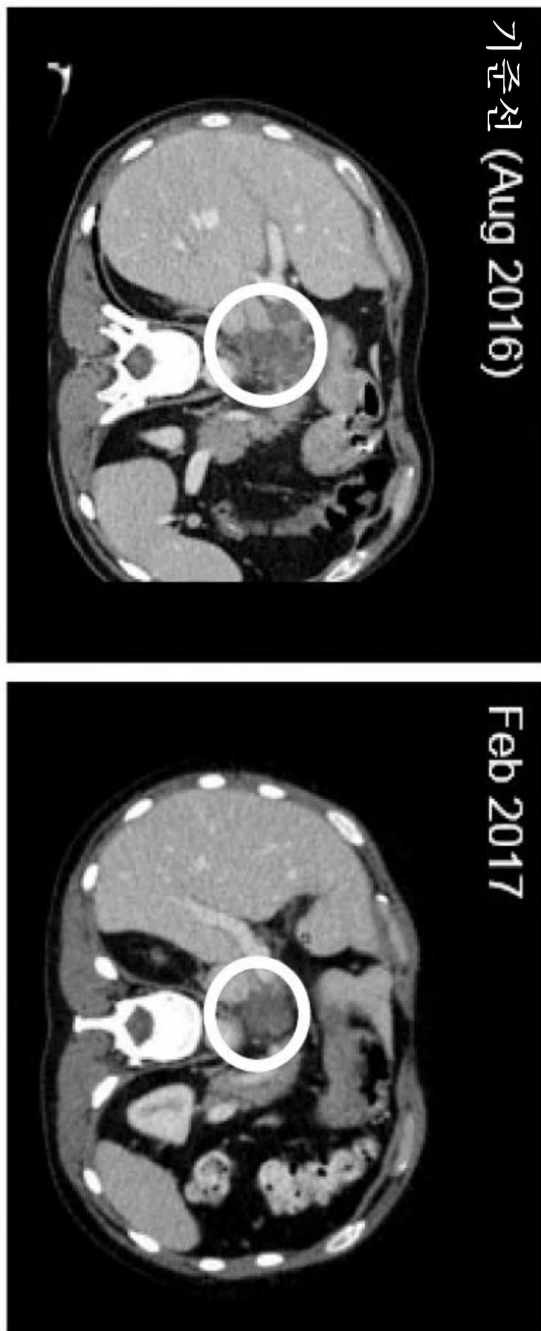
도면6



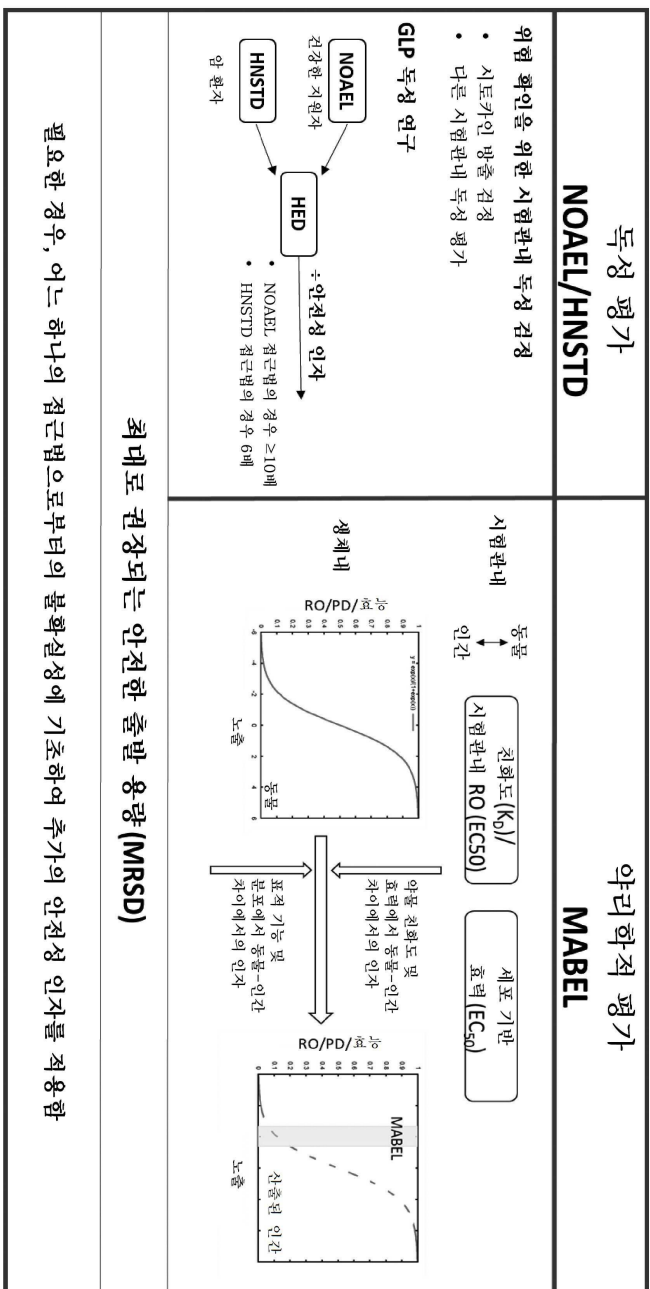
도면7



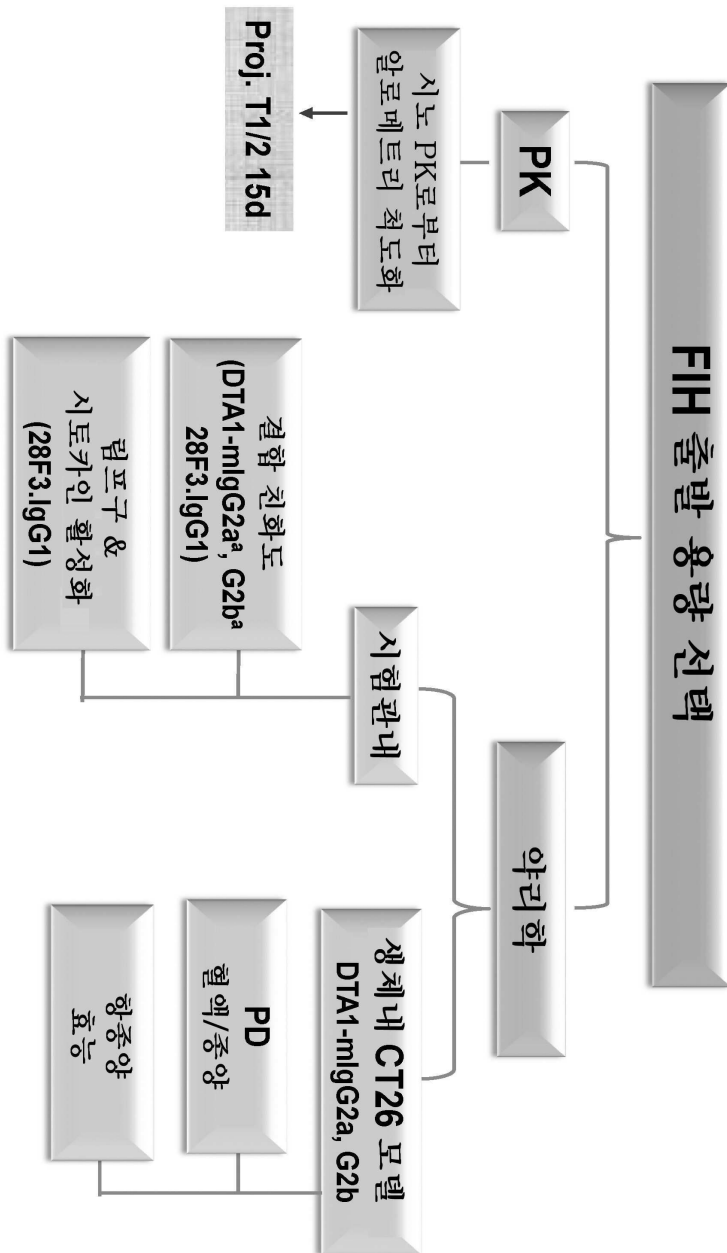
도면8



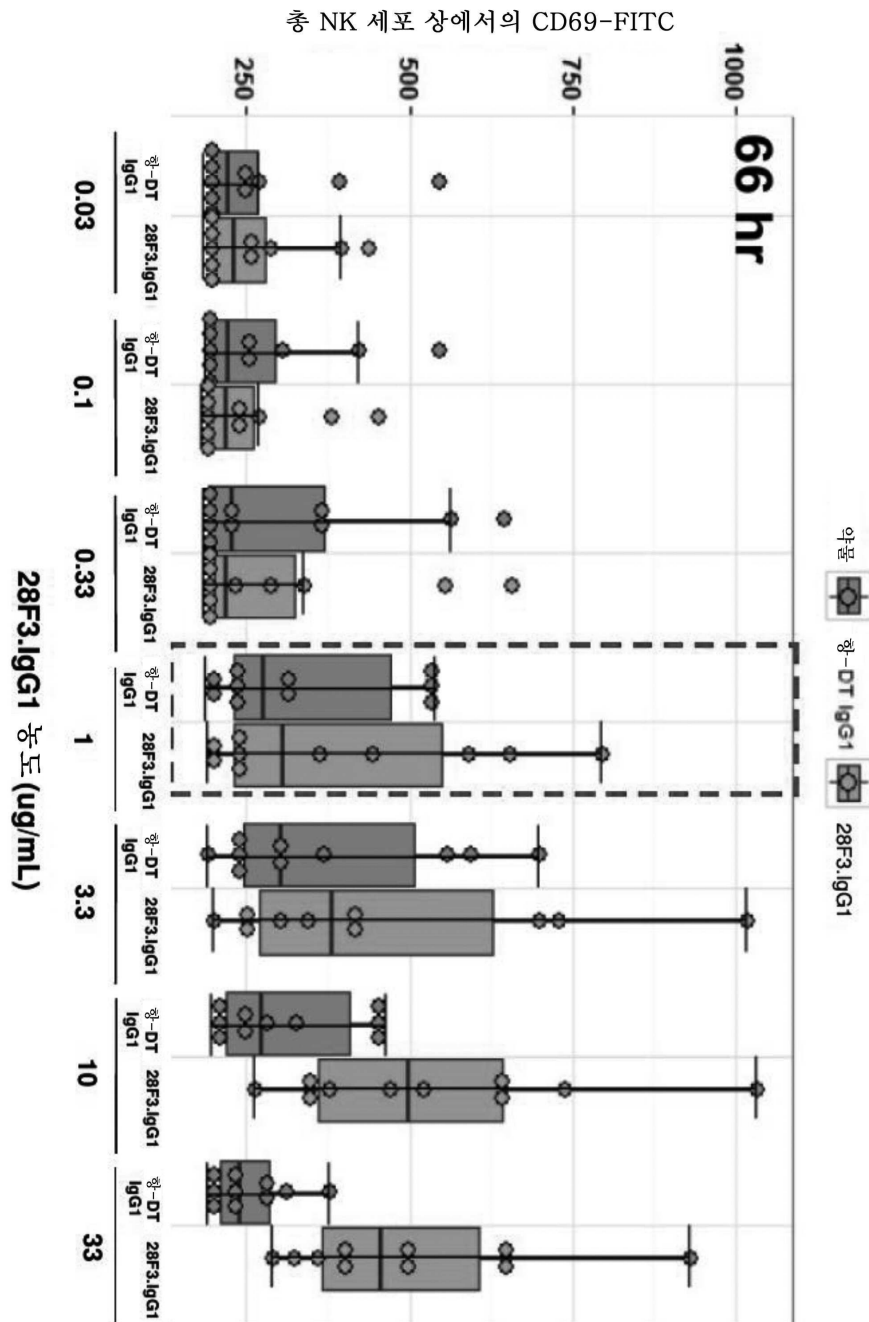
도면9



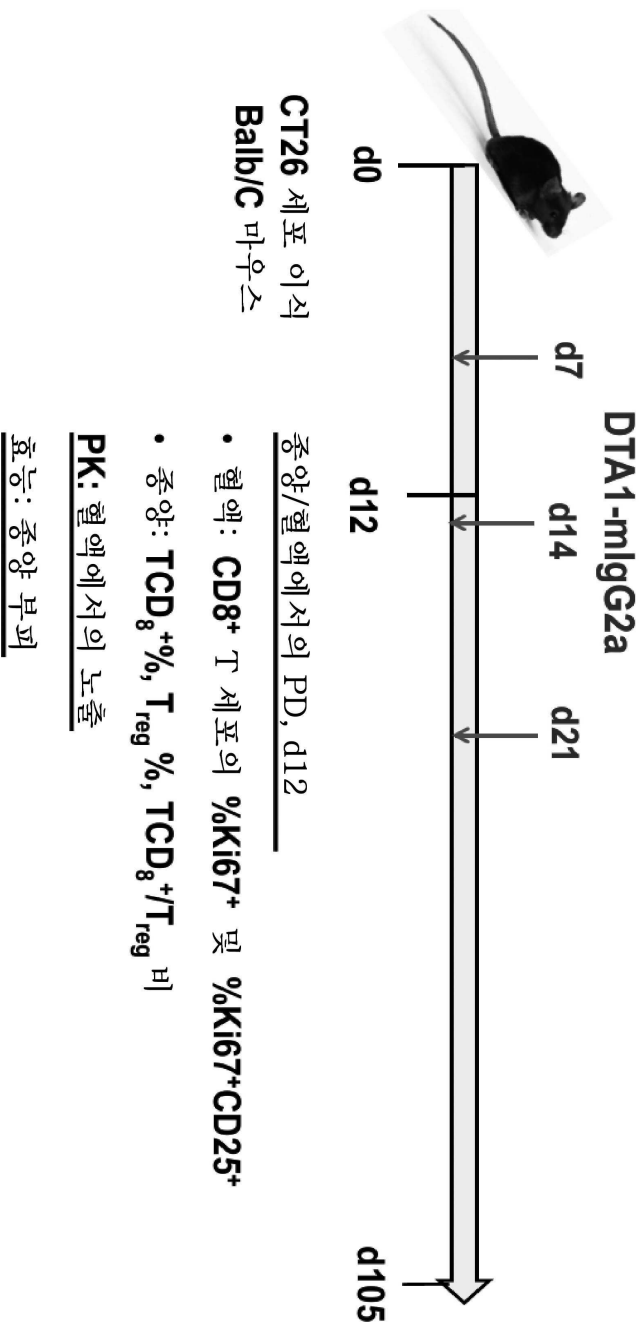
도면10



도면12

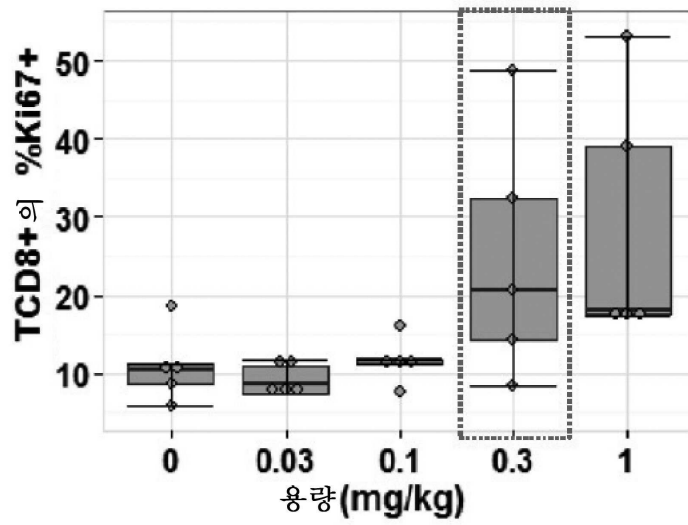


도면13

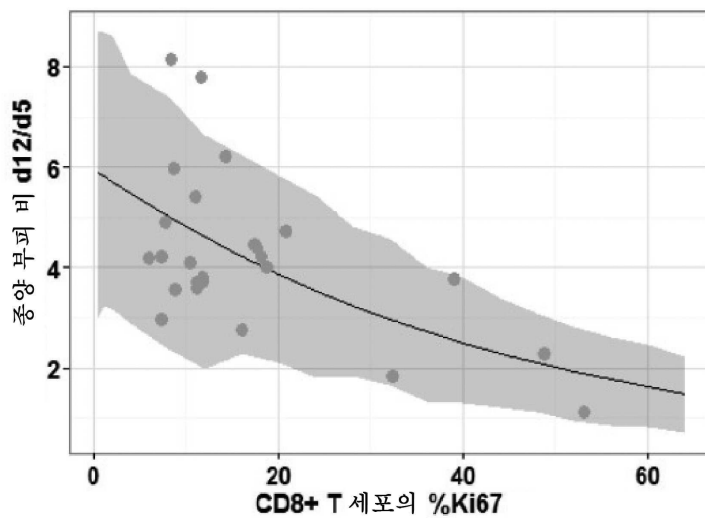


도면14

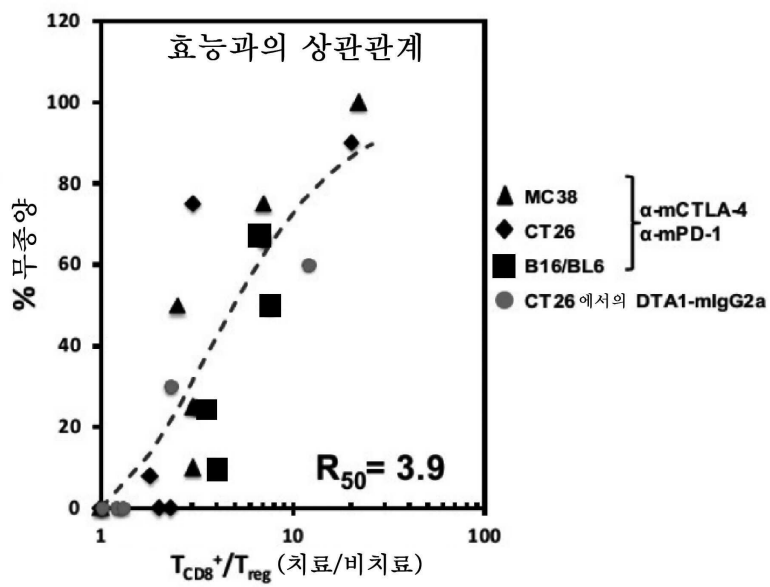
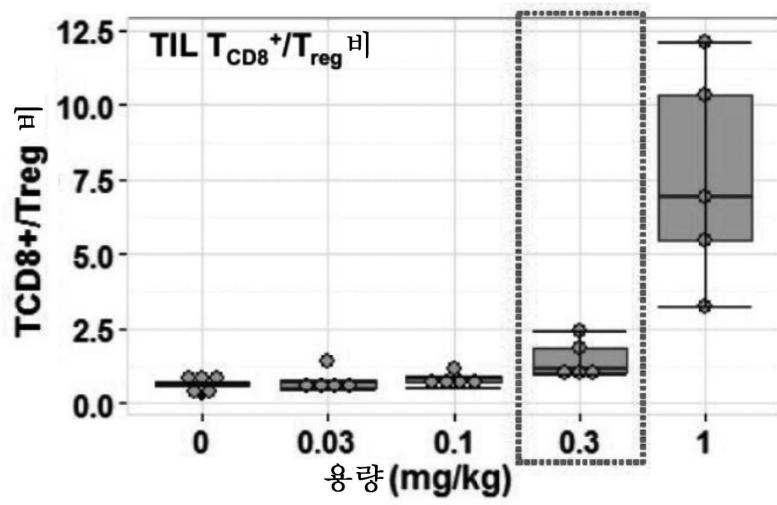
• CD8⁺T의 %Ki67⁺, d12



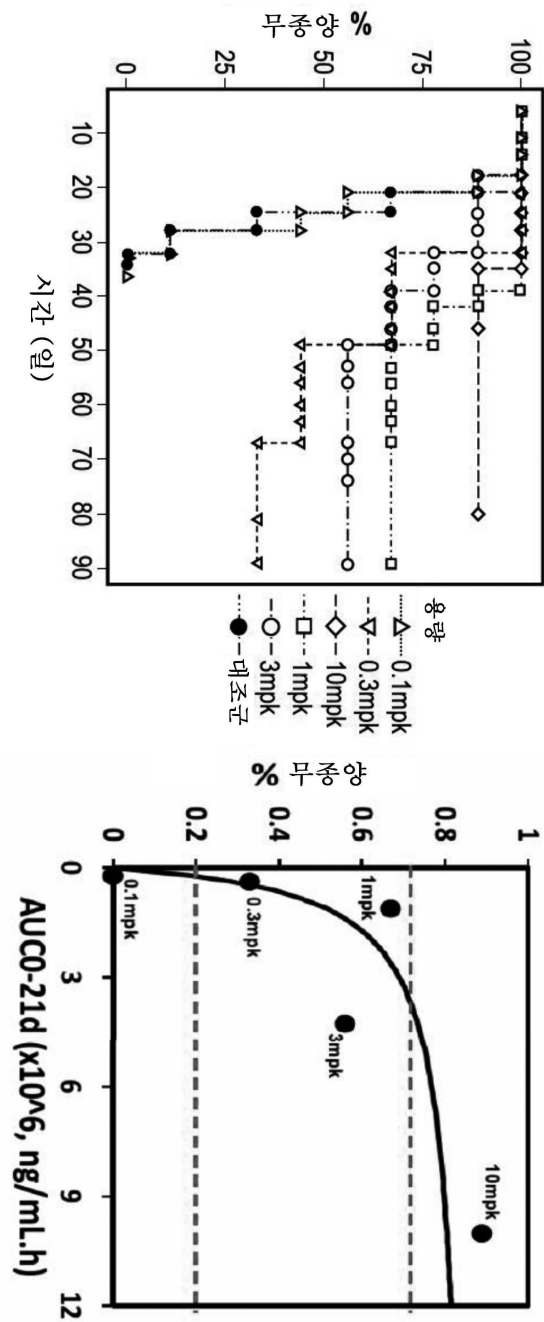
효능과의 상관관계



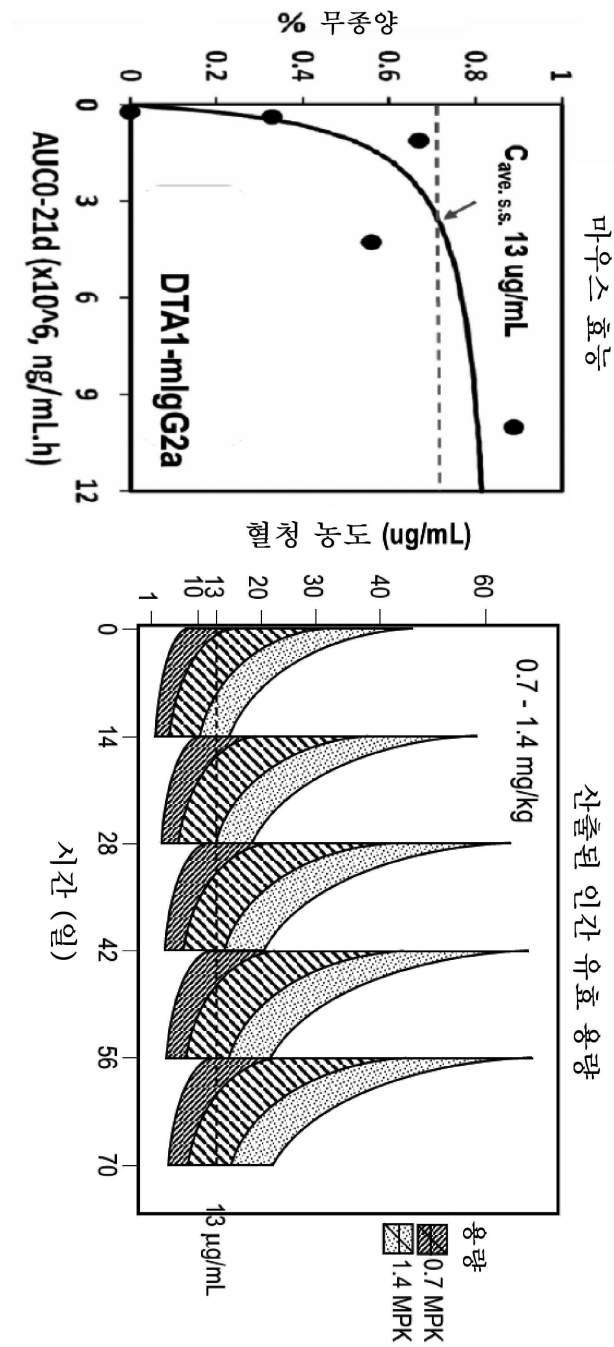
도면15



도면16



도면17



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> TREATMENT OF CANCER WITH ANTI-GITR AGONIST ANTIBODIES

<130> MXI-559PC

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 62/507,071
 <151> 2017-05-16
 <150> US 62/514,245
 <151> 2017-06-02
 <150> US 62/514,312
 <151> 2017-06-02
 <150> US 62/573,494
 <151> 2017-10-17
 <160> 407
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 241
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(241)

<223> Human GITR isoform 1

<400> 1

Met Ala Gln His Gly Ala Met Gly Ala Phe Arg Ala Leu Cys Gly Leu

1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro

20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg

35 40 45

Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu

50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met Cys Val Gln Pro Glu Phe His

65 70 75 80

Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro

85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys

100 105 110

Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys

115 120 125
Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro
130 135 140
Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala
145 150 155 160
Glu Pro Leu Gly Trp Leu Thr Val Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys
165 170 175
Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu

180 185 190
Arg Ser Gln Cys Met Trp Pro Arg Glu Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val
195 200 205
Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala Arg Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu
210 215 220
Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp
225 230 235 240
Val

<210> 2

<211> 255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(255)

<223> Human GITR isoform 2

<400> 2

Met Ala Gln His Gly Ala Met Gly Ala Phe Arg Ala Leu Cys Gly Leu
1 5 10 15
Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro
20 25 30
Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg
35 40 45

Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu

50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met Cys Val Gln Pro Glu Phe His

65 70 75 80

Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro

85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys

100 105 110

Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys

115 120 125

Lys Pro Trp Thr Asp Cys Cys Trp Arg Cys Arg Arg Arg Pro Lys Thr

130 135 140

Pro Glu Ala Ala Ser Ser Pro Arg Lys Ser Gly Ala Ser Asp Arg Gln

145 150 155 160

Arg Arg Arg Gly Gly Trp Glu Thr Cys Gly Cys Glu Pro Gly Arg Pro

165 170 175

Pro Gly Pro Pro Thr Ala Ala Ser Pro Ser Pro Gly Ala Pro Gln Ala

180 185 190

Ala Gly Ala Leu Arg Ser Ala Leu Gly Arg Ala Leu Leu Pro Trp Gln

195 200 205

Gln Lys Trp Val Gln Glu Gly Gly Ser Asp Gln Arg Pro Gly Pro Cys

210 215 220

Ser Ser Ala Ala Ala Ala Gly Pro Cys Arg Arg Glu Arg Glu Thr Gln

225 230 235 240

Ser Trp Pro Pro Ser Ser Leu Ala Gly Pro Asp Gly Val Gly Ser

245 250 255

<210> 3

<211> 234

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(234)

<223> Human GTR isoform 3

<400> 3

Met Ala Gln His Gly Ala Met Gly Ala Phe Arg Ala Leu Cys Gly Leu

1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro

20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg

35 40 45

Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu

50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met Cys Val Gln Pro Glu Phe His

65 70 75 80

Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro

85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys

100 105 110

Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys

115 120 125

Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro

130 135 140

Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala

145 150 155 160

Glu Pro Leu Gly Trp Leu Thr Val Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys

165 170 175

Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu

180 185 190

Arg Lys Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala

195 200 205

Arg Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu

210 215 220

Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val

225

230

<210> 4

<211> 137

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(137)

<223> Human GTR (mature)

<400> 4

Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys

20 25 30

Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met

35 40 45

Cys Val Gln Pro Glu Phe His Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys

50 55 60

Arg His His Pro Cys Pro Pro Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys

65 70 75 80

Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser

85 90 95

Gly Gly His Glu Gly His Cys Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe

100 105 110

Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys

115 120 125

Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala Glu Pro

130 135

<210> 5

<211> 235

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(235)

<223> Cynomolgus G1TR

<400> 5

Met Cys Ala Ser Gly Thr Leu Cys Cys Leu Ala Leu Leu Cys Ala Ala

1 5 10 15

Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro Gly Cys Gly Pro Gly Arg

20 25 30

Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Asp Ala Arg Cys Cys Arg Val His Pro

35 40 45

Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Gln Gly Glu Glu Cys Cys Ser Glu Trp

50 55 60

Asp Cys Val Cys Val Gln Pro Glu Phe His Cys Gly Asn Pro Cys Cys

65 70 75 80

Thr Thr Cys Gln His His Pro Cys Pro Ser Gly Gln Gly Val Gln Pro

85 90 95

Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Arg Cys Val Asp Cys Ala Leu Gly

100 105 110

Thr Phe Ser Arg Gly His Asp Gly His Cys Lys Pro Trp Thr Asp Cys

115 120 125

Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro Gly Asn Lys Thr His Asn

130 135 140

Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala Glu Pro Pro Gly Trp Leu

145 150 155 160

Thr Ile Ile Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys Val Leu Leu Leu Thr Ser

165 170 175

Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu Arg Ser Gln Pro Thr Gly

180 185 190

Pro Arg Glu Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val Pro Pro Ser Thr Glu Asp

195 200 205

Ala Ser Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu Arg Gly Glu Arg Leu Ala

210 215 220

Glu Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp Val

225 230 235

<210> 6

<211> 199

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(199)

<223> Human GITR-L

<400> 6

Met Thr Leu His Pro Ser Pro Ile Thr Cys Glu Phe Leu Phe Ser Thr

1 5 10 15

Ala Leu Ile Ser Pro Lys Met Cys Leu Ser His Leu Glu Asn Met Pro

20 25 30

Leu Ser His Ser Arg Thr Gln Gly Ala Gln Arg Ser Ser Trp Lys Leu

35 40 45

Trp Leu Phe Cys Ser Ile Val Met Leu Leu Phe Leu Cys Ser Phe Ser

50 55 60

Trp Leu Ile Phe Ile Phe Leu Gln Leu Glu Thr Ala Lys Glu Pro Cys

65 70 75 80

Met Ala Lys Phe Gly Pro Leu Pro Ser Lys Trp Gln Met Ala Ser Ser

85 90 95

Glu Pro Pro Cys Val Asn Lys Val Ser Asp Trp Lys Leu Glu Ile Leu

100 105 110

Gln Asn Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Gly Gln Val Ala Pro Asn Ala Asn

115 120 125

Tyr Asn Asp Val Ala Pro Phe Glu Val Arg Leu Tyr Lys Asn Lys Asp

130 135 140

Met Ile Gln Thr Leu Thr Asn Lys Ser Lys Ile Gln Asn Val Gly Gly

145 150 155 160

Thr Tyr Glu Leu His Val Gly Asp Thr Ile Asp Leu Ile Phe Asn Ser

165 170 175

Glu His Gln Val Leu Lys Asn Asn Thr Tyr Trp Gly Ile Ile Leu Leu
180 185 190
Ala Asn Pro Gln Phe Ile Ser
195
<210> 7
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(329)
<223> Human IgG1 constant domain
<400> 7
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 8

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(329)

<223> Human IgG1 constant domain (allotypic variant)

<400> 8

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 9

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(329)

<223> Human IgG1constant domain with L234A, L235E, and G237A mutations

<400> 9

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 10

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(329)

<223> Human IgG1constant domain with A330S and P331S mutations

<400> 10

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 11

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(329)

<223> Human IgG1.1 constant domain (L234A, L235E, G237A, A330S, and
P331S mutations)

<400> 11

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

65				70				75				80			
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
85				90				95							
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
100				105				110							
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
115				120				125							
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
130				135				140							
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145				150				155				160			
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
165				170				175							
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
180				185				190							
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
195				200				205							
Lys	Ala	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
210				215				220							
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
225				230				235				240			
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
245				250				255							
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
260				265				270							
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
275				280				285							
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
290				295				300							
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305				310				315				320			

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 12

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(107)

<223> Human IgG1 kappa light chain constant region (CL)

<400> 12

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 13

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (VH)

<400> 13

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120
<210> 14
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 28F3 (VL)
<400> 14

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 15

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (full length wild-type heavy chain)

<400> 15

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn		
195	200	205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg		
210	215	220
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg		
290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
305	310	315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met		
385	390	395
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> 16
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 28F3 (full length wild-type light chain)
<400> 16

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 17

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3.IgG1 (VH + IgG1)

<400> 17

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 18

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3.IgG1.1 (VH + IgG1.1)

<400> 18

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

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

100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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
 Ala Glu Gly Ala 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 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

 290 295 300
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 305 310 315 320
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 325 330 335
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 340 345 350
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

 355 360 365
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 370 375 380
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly
450
<210> 19
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 28F3.IgG1 (VL + CL)
<400> 19
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 20

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 VH CDR1

<400> 20

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 VH CDR2

<400> 21

Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 VH CDR3

<400> 22

Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 VL CDR1

<400> 23

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 VL CDR2

<400> 24

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 VL CDR3

<400> 25

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 26

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 (VH)

<400> 26

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gln Leu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 27

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 (VL)

<400> 27

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 Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65						70						75						80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Tyr			
					85						90						95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys								
					100						105							
<210>	28																	
<211>	449																	
<212>	PRT																	
<213>	Artificial Sequence																	
<220><223>	Synthetic: 19D3 (full length wild-type heavy chain)																	
<400>	28																	
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg			
1					5					10					15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr			
					20						25						30	
Gly	Phe	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val			
				35					40					45				
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Ala	Gly	Ser	Asn	Lys	Phe	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val			
				50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr			
65					70					75					80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
					85						90						95	
Ala	Arg	Gly	Gly	Gln	Leu	Asp	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Val	Met	Asp	Val			
					100						105						110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly			
				115					120					125				
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser			
				130					135					140				
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val			
145					150					155					160			

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met Leu
385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 29

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 (full length wild-type light chain)

<400> 29

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 Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 30

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3.IgG1 (VH + IgG1)

<400> 30

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly
 450
 <210> 31
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 19D3.IgG1.1 (VH + IgG1.1)
 <400> 31
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

115	120	125	
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly			
130	135	140	
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val			
145	150	155	160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe			
165	170	175	
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val			
180	185	190	
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val			
195	200	205	
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys			
210	215	220	
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala			
225	230	235	240
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr			
245	250	255	
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
260	265	270	
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
275	280	285	
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
290	295	300	
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
305	310	315	320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser			
325	330	335	
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
340	345	350	
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln			
355	360	365	

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 32

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3.IgG1 (VL + CL)

<400> 32

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 Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 VH CDR1

<400> 33

Ser Tyr Gly Phe His

1 5

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 VH CDR2

<400> 34

Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 35

<211> 14

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 VH CDR3

<400> 35

Gly Gly Gln Leu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val

1 5 10

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 VL CDR1

<400> 36

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 VL CDR2

<400> 37

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 VL CDR3

<400> 38

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 39

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 (VH)

<400> 39

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Ile Ala Val Ala Phe Tyr Tyr Ser Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 40

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 (VL)

<400> 40

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 Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 41

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 (full length wild-type heavy chain)

<400> 41

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

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

85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Arg Ile Ala Val Ala Phe Tyr Tyr Ser Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys

210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met Leu

385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

 405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

 420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

 435 440 445
Lys

<210> 42

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 (full length wild-type light chain)

<400> 42

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 Gly Ile Ser Ser Trp

 20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

 35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

 100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 43

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10.IgG1 (VH + IgG1)

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Ile Ala Val Ala Phe Tyr Tyr Ser Met Asp Val

100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly		
115	120	125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly		
130	135	140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
145	150	155
		160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
165	170	175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
180	185	190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val		
195	200	205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys		
210	215	220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
225	230	235
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
245	250	255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
260	265	270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
275	280	285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
290	295	300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
305	310	315
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
325	330	335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
340	345	350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 44

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10.IgG1.1 (VH + IgG1.1)

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Arg Ile Ala Val Ala Phe Tyr Tyr Ser Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 45

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic: 18E10.IgG1 (VL + CL)

<400> 45

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 Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210
 <210> 46
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 18E10 VH CDR1
 <400> 46

Ser Tyr Gly Met His
 1 5
 <210> 47
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 18E10 VH CDR2

<400> 47
 Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 48

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 VH CDR3

<400> 48

Gly Gly Arg Ile Ala Val Ala Phe Tyr Tyr Ser Met Asp Val

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 VL CDR1

<400> 49

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 VL CDR2

<400> 50

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 VL CDR3

<400> 51

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 52

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 (VH)

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Lys Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 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 Leu Gly Ala Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 53

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic: 3C3 (VL1)

<400> 53

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 Gly Ile Ser Ser Trp

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

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

<210> 54

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 (VL2)

<400> 54

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

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

<210> 55

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 (full length wild-type heavy chain)

<400> 55

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Lys Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 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 Leu Gly Ala Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr 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 Asp 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 Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 56

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 L1 (full length wild-type light chain 1)

<400> 56

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 Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 57

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 L2 (full length wild-type light chain 2)

<400> 57

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 Gly Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp His Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195	200	205
Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210		
> 58		
<211> 446		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic: 3C3.IgG1 (VH + IgG1)		
<400> 58		
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu		
1 5 10 15		
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr		
20 25 30		
Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile		
35 40 45		
Gly Lys Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys		
50 55 60		
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 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 Leu Gly Ala Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met		
100 105 110		
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
115 120 125		
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
130 135 140		
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
145 150 155 160		
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165 170 175		

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr 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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365

 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 59
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 3C3.IgG1.1 (VH + IgG1.1)
 <400> 59
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Lys Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 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 Leu Gly Ala Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 60
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 3C3.IgG1 (VL1 + CL)
 <400> 60
 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 Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 61

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3IgG1.2 (VL2 + CL)

<400> 61

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 Gly Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp His Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys

210
<210> 62
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 3C3 VH CDR1
<400> 62

Gly Tyr Tyr Trp Thr
1 5
<210> 63
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 3C3 VH CDR2
<400> 63

Lys Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 3C3 VH CDR3
<400> 64

Leu Gly Ala Phe Asp Ala Phe Asp Ile
1 5
<210> 65
<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 VL1 CDR1

<400> 65

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 VL1 CDR2

<400> 66

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 VL1 CDR3

<400> 67

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 VL2 CDR1

<400> 68

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 VL2 CDR2

<400> 69

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 70

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 VL2 CDR3

<400> 70

Gln Gln Arg Ser Asn Trp His Thr

1 5

<210> 71

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 (VH)

<400>

71

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Ser Asp Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ala Thr Gly His Phe Tyr Tyr Val Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 72

<

211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 (VL)

<400> 72

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 73

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 (full length wild-type heavy chain)

<400> 73

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Ser Asp Tyr

20

25

30

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

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ala Thr Gly His Phe Tyr Tyr Val Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140
 Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 210 215 220
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met
 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> 74
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 2G6 (full length wild-type light chain)
 <400> 74
 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 Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45

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

 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 75
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 2G6.IgG1 (VH + IgG1)
 <400> 75
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ala Thr Gly His Phe Tyr Tyr Val Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 76

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: 2G6.IgG1.1 (VH + IgG1.1)

<400> 76

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Ser Asp Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ala Thr Gly His Phe Tyr Tyr Val Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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

Ala Glu Gly Ala 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 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

340 345 350

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

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 77

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6.IgG1 (VL + CL)

<400> 77

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 Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 VH CDR1

<400> 78

Asp Tyr Gly Met His

1 5

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 VH CDR2

<400> 79

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 VH CDR3

<400> 80

Gly Gly Arg Leu Ala Thr Gly His Phe Tyr Tyr Val Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 VL CDR1

<400> 81

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 VL CDR2

<400> 82

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 VL CDR3

<400> 83

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 84

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (VH)

<400> 84

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu 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 Leu Met Val Arg Gly Leu Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 85

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (VL)

<400> 85

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 86

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (full length wild-type heavy chain)

<400> 86

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

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

 Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu 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 Leu Met Val Arg Gly Leu Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140
 Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 210 215 220
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met
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> 87

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (full length wild-type light chain)

<400> 87

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 88
<211> 453
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6.IgG1 (VH + IgG1)

<400> 88

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu 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 Leu Met Val Arg Gly Leu Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 290 295 300
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 340 345 350
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445
 Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 89

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6.IgG1.1 (VH + IgG1.1)

<400> 89

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu 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 Leu Met Val Arg Gly Leu Phe Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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
 Ala Glu Gly Ala 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 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

 290 295 300
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 305 310 315 320
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

 325 330 335
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

 340 345 350
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

 355 360 365
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 370 375 380
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

 405 410 415
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

 420 425 430
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

 435 440 445
 Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 90

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6.IgG1 (VL + CL)

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 91

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 VH CDR1

<400> 91

Ser Tyr Gly Met Gln

1 5

<210> 92

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 VH CDR2

<400> 92

Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 93

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 VH CDR3

<400> 93

Gly Gly Leu Met Val Arg Gly Leu Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 VL CDR1

<400> 94

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 95

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 VL CDR2

<400> 95

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 VL CDR3

<400> 96

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 97

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 (VH)

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala

50 55 60

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

Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Leu Ile Pro Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 98

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 (VL1)

<400> 98

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 99

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 (VL2)

<400> 99

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 100

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 (full length wild-type heavy chain)

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala

50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu His Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95

 Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Leu Ile Pro Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140
 Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 210 215 220

 Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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
 Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser

325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
450

<210> 101

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 L2 (full length wild-type light chain 2)

<400> 101

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

1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser

20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 102

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7.IgG1 (VH + IgG1)

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35	40	45	
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala			
50	55	60	
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr			
65	70	75	80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu His Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr			
85	90	95	
Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Leu Ile Pro Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met			
100	105	110	
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr			
115	120	125	
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser			
130	135	140	
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
165	170	175	
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
195	200	205	
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu			
210	215	220	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
245	250	255	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
260	265	270	
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
275	280	285	

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 103

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7.IgG1.1 (VH + IgG1.1)

<400> 103

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Val
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
 50 55 60
 Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu His Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Leu Ile Pro Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser 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 Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

 325 330 335
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 104

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7.IgG1 (VL1 + CL)

<400> 104

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

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

 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 105
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 9G7.IgG1.2 (VL2 + CL)
 <400> 105

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 106

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 VH CDR1

<400> 106

Thr Val Trp Met Ser

1 5

<210> 107

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 VH CDR2

<400> 107

Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 108

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 VH CDR3

<400> 108

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

1 5 10

<210> 109

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 VL1 CDR1

<400> 109

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 VL1 CDR2

<400> 110

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 VL1 CDR3

<400> 111

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 112

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 VL2 CDR1

<400> 112

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 VL2 CDR2

<400> 113

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 VL2 CDR3

<400> 114

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 115

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (VH)

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu 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 Phe Gly Ser Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 116

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (VL)

<400> 116

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

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

<210> 117

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (full length wild-type heavy chain)

<400> 117

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu 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 Phe Gly Ser Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met		
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
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		
180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn		
195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		
210	215	220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
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
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 Asp 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 Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 118

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (full length wild-type light chain)

<400> 118

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
 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> 119

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3.IgG1 (VH + IgG1)

<400> 119

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu 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 Phe Gly Ser Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr 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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 120

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3.IgG1.1 (VH + IgG1.1)

<400> 120

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

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu 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 Phe Gly Ser Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 121

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3.IgG1 (VL + CL)

<400> 121

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 Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro

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> 122
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 14E3 VH CDR1
 <400> 122

Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5
 <210> 123
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 14E3 VH CDR2

<400> 123
 Glu Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 VH CDR3

<400> 124

Phe Gly Ser Asn Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 VL CDR1

<400> 125

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 VL CDR2

<400> 126

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 VL CDR3

<400> 127

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 128

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 (VH)

<400> 128

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Gly Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Ser

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gly Gly Ala Met Val Arg Gly Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 129

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 (VL1)

<400> 129

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

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

20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Gln
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 130

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 (VL2)

<400> 130

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 131

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 (full length wild-type heavy chain)

<400> 131

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Gly Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ala Met Val Arg Gly Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335

 Lys Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met
 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> 132
 <211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 L1 (full length wild-type light chain 1)

<400> 132

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Gln

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> 133

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 L2 (full length wild-type light chain 2)

<400> 133

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly 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> 134

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8.IgG1 (VH + IgG1)

<400> 134

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Gly Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ala Met Val Arg Gly Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 290 295 300

 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 305 310 315 320
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 325 330 335
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 340 345 350
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 355 360 365

 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 370 375 380
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

				420					425					430					
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu				
		435						440					445						
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly															
	450																		
<210>	135																		
<211>	453																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial Sequence																		
<220><223>	Synthetic: 19H8.IgG1.1 (VH + IgG1.1)																		
<400>	135																		
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg				
1			5						10					15					
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr				
			20						25					30					
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met				
		35					40						45						
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Gly	Gly	Ser	Asn	Lys	Phe	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val				
	50					55						60							
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Ser	Leu	Ser				
65					70						75				80				
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
				85						90					95				
Ala	Arg	Gly	Gly	Ala	Met	Val	Arg	Gly	Val	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp				
			100						105					110					
Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	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

Ala Glu Gly Ala 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 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

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

405

410

415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420

425

430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435

440

445

Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 136

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8.IgG1 (VL1 + CL)

<400> 136

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile

35

40

45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Gln

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> 137

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8.IgG1.2 (VL2 + CL)

<400> 137

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

 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly 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> 138

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 VH CDR1

<400> 138

Asn Tyr Gly Met His

1 5

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 VH CDR2

<400> 139

Val Ile Trp Tyr Gly Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 140

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 VH CDR3

<400> 140

Gly Gly Ala Met Val Arg Gly Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 141

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 VL1 CDR1

<400> 141

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 142

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 VL1 CDR2

<400> 142

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 VL1 CDR3

<400> 143

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Gln Thr

1 5

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 VL2 CDR1

<400> 144

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 VL2 CDR2

<400> 145

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 VL2 CDR3

<400> 146

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 147

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (VH) nucleotide sequence

<400> 147

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg aaggaagtaa taaatattat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300

agtatggttc ggggggacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 148

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (VL) nucleotide sequence

<400> 148

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgiaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtc gggcattagc agtgcttttag cctggtatca gcagaaacca	120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgtaac ttttgccag	300
gggaccaagc tggagatcaa a	321

<210> 149

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (full length wild-type heavy chain) nucleotide sequence

<400> 149

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg aaggaagtaa taaatattat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg	300
agtatggttc ggggggacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc	360
accgtctcct cagcctccac caagggccca tcggtcttcc cctggcgcc ctgctccagg	420
agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcttggtca aggactactt ccccgaaccg	480
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc	540
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc	600
ggcaccaga cctacacctg caacgtatg cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag	660
acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga	720
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct	780

gaggtcacgt gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttaac 900

agcacgttcc gtgtggtcag cgctctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020
 aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200
 ctggactccg acggtctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 150
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 28F3 (full length wild-type light chain) nucleotide
 sequence

<400> 150

gccatccagt tgaccacgtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgccttag cctggatatca gcagaaacca 120
 gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcacg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccacca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 151
 <211> 1362
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3.IgG1 (VH + IgG1) nucleotide sequence

<400> 151

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg aaggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300

agtatggttc ggggggacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctctccaag 420
agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt cccgaaccg 480
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
agagttgagc ccaaactctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

ctctggggg gaccgtcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgac 780
tcccggacc ctaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080
tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggtttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200
acgcctccc tgetggactc cgacggctcc ttcttctct atagcaagct caccgtggac 1260
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320
aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggtt ga 1362

<210> 152

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3.IgG1.1 (VH + IgG1.1) nucleotide sequence

<400> 152

caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg aaggaagtaa taaatattat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300

agtatggttc ggggggacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt cccgaaccg 480

gtgacggtgt cgiggaaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggtgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcaccacaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaactctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgctcagt ctctctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgac 780

tcccggacc ctaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccaag cagcatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggccttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cgagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccc tgctggactc cgacggctcc ttcttctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgtccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggtt ga 1362

<210> 153

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3.IgG1 (VL + CL) nucleotide sequence

<400> 153

gccatccagt tgaccacgtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgcttttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgtaac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcac cttcccacca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 154

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 (VH) nucleotide sequence

<400> 154

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccaac ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgctggatt caccttcagt agctatggct tccactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg ctggaagtaa taaattctat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctaag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggga 300

cagttggact actactacta ttacgttatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
 gtctcctca 369

<210> 155

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 (VL) nucleotide sequence

<400> 155

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgct gggcgagtca ggggtattagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
 gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggtac tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 156
<211> 1347
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 19D3 (full length wild-type heavy chain) nucleotide
sequence

<400> 156

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccaac ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggct tccactgggt ccgccaggt 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg ctggaagtaa taaattctat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
ctgcaaatga acagccaaag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggga 300
cagttggact actactacta ttacgttatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctctcag cctccacca gggcccatcg gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 420
acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 600
accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg 720
tcagtcttc tcttccccc aaaacccaag gacacctca tgatctccc gaccctgag 780
gtcacgtgcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagacccc aggtccagtt caactggtac 840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaaggctc ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaagggc agccccgaga accacagggtg tacacctgc cccatcccg ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccacacc tccatgctg 1200
gactccgacg gctcttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa

1347

<210> 157

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 (full length wild-type light chain) nucleotide sequence

<400> 157

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120
gagaaagccc ctaagtcctc gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtagc ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tgggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 158

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 (VH) nucleotide sequence

<400> 158

caggtgcagc tggtaggagc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtag ctggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300
cgtatagcag tggccttcta ctacagtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 159

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 (VL) nucleotide sequence

<400> 159

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggatca gcagaaacca 120

gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtagac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 160

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 (full length wild-type heavy chain) nucleotide sequence

<400> 160

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg ctggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300

cgtatagcag tggccttcta ctacagtatg gacgtctggg gccaaggagc cacggtcacc 360

gtctcctcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc 420

acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggteaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acgggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtagacc tgccctccag caacttcggc 600

accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660

gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctcccg gacccctgag 780
gtcacgtgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctacccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
cagggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgacg 1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 161

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 (full length wild-type light chain) nucleotide
sequence

<400> 161

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagta gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 162

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 (VH) nucleotide sequence

<400> 162

```
caggtgcaac tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc      60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggacctggat ccgccagccc      120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggaaa atcaatcata gtggaacac caactacaac      180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg      240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcgacacg gctgtgtatt actgtgcgag actggggggc      300
tttgatgctt ttgatatctg gggccaaggg acaatggtca ccgtctcttc a              351
```

<210> 163

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 (VL1) nucleotide sequence

<400> 163

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgtc gggcgagtica ggggtattagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca      120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtacac ttttggccag      300
gggaccaagc tggagatcaa a              321
```

<210> 164

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 (VL2) nucleotide sequence

<400> 164

```
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggga aagagccacc      60
ctctcctgca gggccagtica ggggtgtagc agctacttag cctggtacca gcagaaacct      120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc      180
aggttcagtg gcagtgggcc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct      240
```

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcacacttt tggccagggg	300
accaagctgg agatcaaa	318
<210> 165	
<211> 1341	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic: 3C3 (full length wild-type heavy chain) nucleotide sequence	
<400> 165	
caggtgcaac tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
acctgcgtg tctatgggtg gtccttcagt ggttactact ggacctggat ccgccagccc	120
ccaggaagg ggctggagtg gattgggaaa atcaatcata gtggaaacac caactacaac	180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg	240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag actgggggcc	300
tttgatgctt ttgatatctg gggccaaggg acaatgggtca ccgtctcttc agcctccacc	360
aagggcccat cggctctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	420
gccctgggct gectgggtcaa ggactacttc ccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca	480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	540
tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc	600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt	660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	720
ttctctcttc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780
tgctggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cggcgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 166

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 L1 (full length wild-type light chain) nucleotide

sequence

<400> 166

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca	120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtagc ttttggccag	300
gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaatgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 167

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 L2 (full length wild-type light chain) nucleotide

sequence

<400> 167

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctctgca gggccagtc ggggtttagc agctacttag cctggtacca gcagaaacct	120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc	180
aggttcagtg gcagtgggcc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcacacttt tggccagggg	300
accaagctgg agatcaaag aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct	360

gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600
agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 168
<211> 372
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 2G6 (VH) nucleotide sequence
<400> 168

caggttcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt catcttgagt gactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtgacagtt atctggtatg atggaagtaa taaattctat 180
glagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgttgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggga 300
cgtctagcaa caggtcactt ctactacgtt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 169
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 2G6 (VL) nucleotide sequence
<400> 169

gacatccaga tgacceagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 170
<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 (full length wild-type heavy chain) nucleotide sequence

<400> 170

caggttcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cgctcggatt catcttagat gactatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg gactggagtg ggtgacagtt atctggtatg atggaagtaa taaattctat	180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgttgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggga	300
cgtctagcaa caggtcactt ctactacgtt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc	360
accgtctcct cagcctccac caagggccca tcggtcttcc ccttggcgcc ctgctccagg	420
agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcttggta aggactactt ccccgaaccg	480
tgacaggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacatt ccagctgtc	540
ctacagtctt caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc	600
ggcaccacaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag	660
acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga	720
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	780
gaggtcacgt gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg	840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagtccaac	900
agcacgttcc gtgtggtcag cgctctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag	960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctec	1020
aaaaccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag	1080
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc	1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctccatg	1200
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1260
cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1350

<210> 171

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 (full length wild-type light chain) nucleotide sequence

<400> 171

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgtc gggcgagtc gggattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca	120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcacgc gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtagac ttttgccag	300
gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcac cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tgggaactgc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 172

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (VH) nucleotide sequence

<400> 172

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtacag cgcttgatt caccttcagt agctatggca tgcagtgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg aaggaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaaa attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggcggc	300
cttatggttc ggggtctctt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc	360
accgtctcct ca	372

<210> 173

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (VL) nucleotide sequence

<400> 173

```
gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60

atcacttgcc gggcaagtc gggcattagc agtgctttag cctggatatca gcagaaacca      120
gggaaagctc ctaagttcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgtacac ttttgccag      300
gggaccaagc tggagatcaa a                                          321
```

<210> 174

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (full length wild-type heavy chain) nucleotide

sequence

<400> 174

```
caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc      60
tcctgtacag cgctggatt caccctcagt agctatggca tgcagtgggt ccgccaggct      120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg aaggaaagtaa taaatactat      180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaaa attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggcggc      300
cttatggttc ggggtctctt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc      360
accgtctcct cagcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg      420

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcttggtca aggactactt ccccgaaccg      480
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgtctctg accagcggcg tgcacacctt ccagctgtc      540
ctacagtccct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc      600
ggcaccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag      660
acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga      720
ccgtcagctc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctc      780
gaggtcacgt gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg      840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac      900
agcacgttcc gtgtggtcag cgctctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag      960
```

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020
 aaaaccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 175

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (full length wild-type light chain) nucleotide
 sequence

<400> 175

gccatccagt tgaccacgtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgccttag cctggatatca gcagaaacca 120
 gggaaagctc ctaagttcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgtagac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 176

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 (VH) nucleotide sequence

<400> 176

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtaaagc ctggggggtc ccttagactc 60

tcctgtgcag ccctcggatt cactttcagt accgtctgga tgagctgggt ccgccaggct	120
ccaggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca	180
gactacgtg caccctgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg	240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgcacacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca	300
gggcagctga tcccttactc ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggacctcg	360
gtcacctctc cctca	375
<210> 177	
<211> 324	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic: 9G7 (VL1) nucleotide sequence	
<400> 177	
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtc gagtgttacg agcagctact tagccttgta ccagcagaaa	120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcaggccac tggcatcca	180
gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag	240
cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cagtatggta gctcacctg gacgttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaa	324
<210> 178	
<211> 324	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic: 9G7 (VL2) nucleotide sequence	
<400> 178	
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtc gagtgttacc agcagctact tagccttgta ccagcagaaa	120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcaggccac tggcatcca	180
gagaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag	240
cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cagtatggta gctcacgat caccttcggc	300
caagggacac gactggagat taaa	324
<210> 179	
<211> 1356	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 (full length wild-type heavy chain) nucleotide

sequence

<400> 179

gaggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc ttagtaaagc ctggggggtc ccttagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagc accgtctgga tgagctgggt cgcgcaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca	180
gactacgctg caccctgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg	240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgcacacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca	300
gggcagctga tcccttactc ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggacctcg	360
gtcacctgtc cctcagcttc caccaagggc ccatccgtct tccccctggc gccctgctcc	420
aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa	480
ccggtgacgg tgcctgggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct	540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc	600
ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac	660
aagagagttg agtccaaata tggctcccca tgcccatcat gcccagcacc tgagttcctg	720
gggggaccat cagtcttctt gttcccccca aaaccaagg acactctcat gatctcccgg	780
acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc	840
aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	900
ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac	960
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc	1020
atctccaaag ccaaagggca gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag	1080
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc	1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct	1200
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc	1260
aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac	1320
tacacacaga agagcctctc cctgtctctg ggtaaa	1356

<210> 180

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 L2 (full length wild-type light chain) nucleotide sequence

<400> 180

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtc gagtggtacc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa	120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca	180
gagaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag	240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacgat caccttcggc	300
caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtgggaag gtggataacg ccctccaatc gggttaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt	645

<210> 181

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 L1 (full length wild-type light chain) nucleotide sequence

<400> 181

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtc gagtggtacc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa	120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca	180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag	240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcacgtg gacgttcggc	300
caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtgggaag gtggataacg ccctccaatc gggttaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag	600

ggcctgagct cgcccgctcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 182

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (VH) nucleotide sequence

<400> 182

caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtag gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccaggaagg ggctggagtg gattggagaa atcaatcata gtggaacac ctactacaac 180
ccgtccctca agagtcgctg caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttatccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag atttgggagt 300

aatgatgctt ttgatatctg gggccaagg acaatgttca ccgtctcttc a 351

<210> 183

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (VL) nucleotide sequence

<400> 183

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggcgagtc ggggtattagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctccgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 184

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (full length wild-type heavy chain) nucleotide sequence

<400> 184

caggtgcagc tacagcagtg gggcgagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatgggtg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggagaa atcaatcata gtggaaacac ctactacaac 180

ccgtccctca agagtcgctg caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttatccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcgacacg gctgtgtatt actgtgcgag atttgggagt 300
aatgatgctt ttgatatctg gggccaaggg acaatggtea ccgtctcttc agcctccacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtaaa ggactacttc ccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgtcc tacagtcttc aggactctac 540
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc 720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgctgtgtgg tggagctgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtaca cagcacgtac 900
cgtgtgtgta gcgtctcac cgtctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggctt ccaacaaagc cctccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag 1080
aaccaggtea gctgacctg cctgtcaaaa ggttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctccccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 185
<211> 642
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (full length wild-type light chain) nucleotide
sequence
<400> 185
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gagaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctccgac gtccggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaaatgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 186

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 (VH) nucleotide sequence

<400>

186

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccitcagt aactatggca tgacttgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gatggcagtt atatggtatg gtggaagtaa taaattctat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa ctgcgtgtct 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300
gctatggttc ggggagtcta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 187

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 (VL1) nucleotide sequence

<400> 187

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgcttttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagctc ctaagttcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctcagac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 188
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 19H8 (VL2) nucleotide sequence
<400> 188

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 189
<211> 1350
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 19H8 (full length wild-type heavy chain) nucleotide
sequence
<400> 189

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt cacttcagc aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gatggcagtt atatggtatg gtggaagtaa taaattctat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa ctgcgtgtct 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300
gctatggttc ggggagtcta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 420
agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgctgtgtca aggactactt ccccgaaaccg 480
gtgacgggtg ctggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 540

ctacagtccct caggactcta ctccctcagc agcgtgggtga ccgtgccctc cagcaacttc 600

ggcaccacaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

acagttgagc gcaaatgttg tgctcagtgcc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt 780

gaggtcacgt gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 900

agcacgttcc gtgtgggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaaaccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1200

ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 190

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 L1 (full length wild-type light chain) nucleotide sequence

<400> 190

gccatccagt tgacceagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgcttttag cctggatatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagttcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactetca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctcagac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctccccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gccctgtgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgcc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 191

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 L2 (full length wild-type light chain) nucleotide

sequence

<400> 191

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggtc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac ttccgcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcac ctcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 192

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH 3-33 (28F3, 18E10, 19D3, 2G6, 8A6, 19H8)

<400> 192

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 193
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: VH 3-10 (28F3, 8A6)
<400> 193
Met Val Arg Gly

1
<210> 194
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: VH 3-10 (9G7)
<400> 194
Tyr Tyr Tyr Gly

1
<210> 195
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: VH 3-10 (19H8)
<400> 195
Tyr Tyr Tyr

1
<210> 196
<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH JH6 (28F3, 19H8)

<400> 196

Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

1 5 10 15

Ser Ser

<210> 197

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH JH6 (18E10, 2G6, 8A6)

<400> 197

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

1 5 10 15

Ser

<210> 198

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH JH6 (19D3, 9G7)

<400> 198

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

1 5 10 15

Thr Val Ser Ser

20

<210> 199

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH 6-19 (18E10)

<400> 199

Ile Ala Val Ala

1

<210> 200

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH 3-16 (19D3)

<400> 200

Asp Tyr

1

<210> 201

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH 4-34 (3C3, 14E3)

<400> 201

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 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

<210> 202

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH JH3 (3C3, 14E3)

<400> 202

Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10 15

<210> 203

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VH 3-15 (9G7)

<400>

> 203

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala

50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Thr Thr

100

<210> 204

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL L18 (28F3, 8A6, 19H8VK1)

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Asn Tyr

85 90

<210> 205

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL JK2 (28F3, 18E10, 19D3, 3C3VK1, 8A6, 2G6)

<400> 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 206

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL JK2 (3C3VK2)

<400> 206

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 207

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL L15 (18E10, 19D3, 3C3VK1, 2G6, 14E3)

<400> 207

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 Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr

85 90

<210> 208

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL L20 (3C3VK2)

<400> 208

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 Gly Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp

85 90

<210> 209

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL A27 (9G7VK1, 9G7VK2)

<400> 209

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

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

<210> 210

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL JK1 (9G7VK1)

<400> 210

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 211

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL JK1 (14E3, 19H8VK1)

<400> 211

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 212

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL JK5 (9G7VK2)

<400> 212

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 213

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL L6 (19H8VK2)

<400> 213

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp

85 90

<210> 214

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: VL JK4 (19H8VK2)

<400> 214

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 215

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: GITR epitope

<400> 215

Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys

20 25 30

Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu

35

<210> 216

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: GITR epitope

<400> 216

Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Gly Thr

20

<210> 217

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: GITR epitope (region 1)

<400> 217

Pro Thr Gly Gly Pro Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr

1 5 10 15

Gly Thr

<210> 218

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: GITR epitope (region 2)

<400> 218

Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu Glu

1 5

<210> 219

<

211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Peptide linker

<400> 219

Pro Val Gly Val Val

1 5

<210> 220

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain C-terminus

<400> 220

Leu Ser Pro Gly Lys

1 5

<210> 221

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G2 constant region

<400> 221

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

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

 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210
 > 222
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: G2(C219S) constant region
 <400> 222
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175

 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240

 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300

 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly
 325

 <210> 223
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: G2.g1 modified constant region
 <400> 223
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 195 200 205
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 224

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G2.g1.1 modified constant region

<400> 224

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

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

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210

> 225

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G2(C219S).gl modified constant region

<400> 225

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

195 200 205

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

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

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 226

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: G2(C219S).gl.1 modified constant region

<400> 226

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 227

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (VH + G2(C219S)) or 28F3-IgG2-C219S

<400

> 227

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg

210 215 220

Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met
 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

<210> 228

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (VH + G2.g1) or 28F3-IgG2-IgG1

<400> 228

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg

210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 229

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (VH + G2.g1.1) or 28F3-IgG2-IgG1.1

<400> 229

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg

210	215	220	
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Ser Ser 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			

<210> 230

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (VH + G2(C219S).g1) or 28F3-IgG2-C219S-IgG1

<400> 230

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 210 215 220
 Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270

 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335

 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly

450

<210> 231

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (VH + G2(C219S)).g1.1) or 28F3-IgG2-C219S-IgG1.1

<400> 231

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn		
195	200	205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg		
210	215	220
Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly		
225	230	235
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
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser 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
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

<210> 232

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 (VH + G2(C219S)) or 19D3-IgG2-C219S

<400> 232

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gln Leu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165										170										175																			
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val																								
180										185										190																			
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val																								
195										200										205																			
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys																								
210										215										220																			
Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	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	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn																								
275										280										285																			
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val																								
290										295										300																			
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu																								
305										310										315										320									
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys																								
325										330										335																			
Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	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	Met	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> 233

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 (VH + G2.g1) or 19D3-IgG2-IgG1

<400> 233

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Gln Leu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165	170	175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
180	185	190
Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val		
195	200	205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys		
210	215	220
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
225	230	235
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
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
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

<210> 234

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 (VH + G2.g1.1) or 19D3-IgG2-IgG1.1

<400> 234

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Gln Leu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Ser Ser 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> 235
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 19D3 (VH + G2(C219S)).g1) or 19D3-IgG2-C219S-IgG1

 <400> 235
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Gln Leu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
 210 215 220
 Ser Cys Val Glu 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

<210> 236

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 (VH + G2(C219S).g1.1) or 19D3-IgG2-C219S-IgG1.1

<400> 236

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gln Leu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Ser Ser 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> 237
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 18E10 (VH + G2(C219S)) or 18E10-IgG2-C219S
 <400> 237

 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

 Ala Arg Gly Gly Arg Ile Ala Val Ala Phe Tyr Tyr Ser Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met 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>	238																
<211>	449																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	Synthetic: 18E10 (VH + G2.g1)	or	18E10-IgG2-IgG1														
<400>	238																
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg		
1			5					10					15				
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr		
			20					25					30				
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
			35					40					45				
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Ala	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val		
	50						55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr		
65					70						75				80		
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
			85						90					95			
Ala	Arg	Gly	Gly	Arg	Ile	Ala	Val	Ala	Phe	Tyr	Tyr	Ser	Met	Asp	Val		
			100						105				110				
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly		
			115					120					125				
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser		
	130						135					140					
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val		
145					150					155					160		

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Cys Cys Val Glu 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

<210> 239

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 (VH + G2.g1.1) or 18E10-IgG2-IgG1.1

<400> 239

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Arg Ile Ala Val Ala Phe Tyr Tyr Ser Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
 210 215 220
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Ser Ser 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> 240

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 (VH + G2(C219S).g1) or 18E10-IgG2-C219S-IgG1

<400> 240

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
210 215 220

Ser Cys Val Glu 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

<210> 241

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 18E10 (VH + G2(C219S)).g1.1) or
18E10-IgG2-C219S-IgG1.1

<400> 241

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Gly Gly Arg Ile Ala Val Ala Phe Tyr Tyr Ser Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys

210 215 220

Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Ser Ser 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> 242

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 (VH + G2) or 3C3-IgG2

<400> 242

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

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

 20 25 30
Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45
Gly Lys Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

 50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 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 Leu Gly Ala Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

 100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

 115 120 125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn
 180 185 190
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 225 230 235 240
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 245 250 255
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
 260 265 270
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 275 280 285
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 290 295 300
 Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 305 310 315 320
 Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
 325 330 335
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 340 345 350
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 355 360 365
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 370 375 380
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

385 390 395 400
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 405 410 415
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 420 425 430
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440
 <210> 243
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 3C3 (VH + G2(C219S)) or 3C3-IgG2-C219S

 <400> 243
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Lys Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 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 Leu Gly Ala Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn
 180 185 190

 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 225 230 235 240
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 245 250 255

 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
 260 265 270
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 275 280 285
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 290 295 300
 Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 305 310 315 320

 Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
 325 330 335
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 340 345 350
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 355 360 365
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 370 375 380

 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440
<210> 244
<211> 443
<212>
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 3C3 (VH + G2.g1) or 3C3-IgG2-IgG1
<400> 244
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Lys Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 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 Leu Gly Ala Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn
 180 185 190
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 245

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 (VH + G2.g1.1) or 3C3-IgG2-IgG1.1

<400> 245

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

Gly Lys Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 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 Leu Gly Ala Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn
 180 185 190
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 225 230 235 240

 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 245 250 255
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 260 265 270
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 275 280 285
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 290 295 300

 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 305 310 315 320
 Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 325 330 335
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 340 345 350
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 355 360 365

 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 370 375 380
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 385 390 395 400
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 246

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 (VH + G2(C219S).g1) or 3C3-IgG2-C219S-IgG1

<400> 246

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Lys Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 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 Leu Gly Ala Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn
 180 185 190
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 247

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 (VH + G2(C219S).g1.1) or 3C3-IgG2-C219S-IgG1.1

<400> 247

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Lys Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe 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 Leu Gly Ala Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn
 180 185 190
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro

 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 225 230 235 240
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 245 250 255
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 260 265 270
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

 275 280 285
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 290 295 300
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 305 310 315 320
 Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 325 330 335
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

 340 345 350
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 355 360 365
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 370 375 380
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 385 390 395 400
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

 405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 248

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 (VH + G2) or 2G6-IgG2

<400> 248

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Ser Asp Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ala Thr Gly His Phe Tyr Tyr Val Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205

 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 210 215 220
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335

 Lys Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met
 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

<210> 249

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 (VH + G2(C219S)) or 2G6-IgG2-C219S

<400> 249

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ala Thr Gly His Phe Tyr Tyr Val Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140
 Ser 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	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn
				195				200				205			
Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg
				210				215				220			
Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	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	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
				275				280				285			
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg
290				295				300							
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
305				310				315				320			
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
				325				330				335			
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	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	Met
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

<210> 250

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 (VH + G2.g1) or 2G6-IgG2-IgG1

<400> 250

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ala Thr Gly His Phe Tyr Tyr Val Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

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

405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly
 450

<210> 251

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 (VH + G2.g1.1) or 2G6-IgG2-IgG1.1

<400> 251

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Ser Asp Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ala Thr Gly His Phe Tyr Tyr Val Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 210 215 220

 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Ser Ser 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

<210> 252

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 (VH + G2(C219S)).g1) or 2G6-IgG2-C219S-IgG1

<400> 252

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ala Thr Gly His Phe Tyr Tyr Val Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130					135					140									
Ser	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	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn				
195					200					205									
Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg				
210					215					220									
Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly				
225					230					235					240				
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met				
245					250					255									
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His				
260					265					270									
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val				
275					280					285									
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr				
290					295					300									
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly				
305					310					315					320				
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile				
325					330					335									
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val				
340					345					350									
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser				
355					360					365									
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu				
370					375					380									

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 253

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 2G6 (VH + G2(C219S)).g1.1) or 2G6-IgG2-C219S-IgG1.1

<400> 253

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ala Thr Gly His Phe Tyr Tyr Val Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140
 Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 210 215 220
 Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Ser Ser 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

<210> 254

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (VH + G2(C219S)) or 8A6-IgG2-C219S

<400> 254

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu 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 Leu Met Val Arg Gly Leu Phe Tyr Tyr Gly Met Asp

100	105	110	
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys			
115	120	125	
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu			
130	135	140	
Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn			
195	200	205	
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg			
210	215	220	
Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
275	280	285	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg			
290	295	300	
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
305	310	315	320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
325	330	335	
Lys Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met
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

<210> 255

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (VH + G2.g1) or 8A6 -IgG2-IgG1

<400> 255

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu 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 Leu Met Val Arg Gly Leu Phe Tyr Tyr Gly Met Asp		
100	105	110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys		
115	120	125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu		
130	135	140
Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn		
195	200	205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg		
210	215	220
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly
 450

<210> 256

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (VH + G2.g1.1) or 8A6 -IgG2-IgG1.1

<400> 256

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu 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 Leu Met Val Arg Gly Leu Phe Tyr Tyr Gly Met Asp			
	100	105	110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys			
	115	120	125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu			
130	135	140	
Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn			
195	200	205	
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg			
210	215	220	
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Ser Ser 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

<210> 257

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (VH + G2(C219S)).g1) or 8A6-IgG2-C219S-IgG1

<400> 257

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	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	Leu	Met	Val	Arg	Gly	Leu	Phe	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp
100					105					110					
Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys
115					120					125					
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu
130					135					140					
Ser	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	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn
195					200					205					
Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg
210					215					220					
Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
225					230					235					240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
245					250					255					
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
260					265					270					
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
275					280					285					
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
290					295					300					

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly

450

<210> 258

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 (VH + G2(C219S)).g1.1) or 8A6-IgG2-C219S-IgG1.1

<400> 258

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu 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 Leu Met Val Arg Gly Leu Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140
 Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 210 215 220
 Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Ser Ser 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

<210> 259

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 (VH + G2) or 9G7-IgG2

<400> 259

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

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

20	25	30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala		
50	55	60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
65	70	75
80		
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu His Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Leu Ile Pro Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met		
100	105	110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser		
130	135	140
Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys		
195	200	205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu		
210	215	220
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala		
225	230	235
240		
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 260

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 (VH + G2(C219S)) or 9G7-IgG2-C219S

<400> 260

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

1 5 10 15

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

 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu His Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Leu Ile Pro Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140

 Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205

 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
 210 215 220
 Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 261

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 (VH + G2.g1) or 9G7-IgG2-IgG1

<400> 261

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Val
20 25 30

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

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu His Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Leu Ile Pro Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
210 215 220

Arg Lys Cys Cys Val Glu 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 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
	355	360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
	370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
385	390	395	400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr			
	405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
	420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			
	435	440	445
Ser Pro Gly			
	450		
<210> 262			
<211> 450			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			

<220><223> Synthetic: 9G7 (VH + G2.g1.1) or 9G7-IgG2-IgG1.1

<400> 262

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala

50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu His Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Leu Ile Pro Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser

130 135 140

Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys

195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu

210 215 220

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala

225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300

 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly
 450
 <210> 263
 <211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 (VH + G2(C219S).g1) or 9G7-IgG2-C219S-IgG1

<400> 263

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala

50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu His Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Leu Ile Pro Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser

130 135 140

Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys

195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu

210	215	220	
Arg Lys Ser Cys Val Glu 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 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
	355	360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
	370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
385	390	395	400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr			
	405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
	420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			
	435	440	445
Ser Pro Gly			
450			

<210> 264

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 (VH + G2(C219S)).g1.1) or 9G7-IgG2-C219S-IgG1.1

<400> 264

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Val

20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala

50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu His Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95
Tyr Cys Thr Thr Gly Gln Leu Ile Pro Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser

130 135 140
Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys

195 200 205
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
 210 215 220
 Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile

 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly

450

<210> 265

<211> 442

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (VH + G2) or 14E3-IgG2

<400> 265

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu 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 Phe Gly Ser Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 225 230 235 240
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 245 250 255
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
 260 265 270
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 275 280 285
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 290 295 300
 Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 305 310 315 320
 Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
 325 330 335
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 340 345 350
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 355 360 365
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 370 375 380
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 385 390 395 400
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 405 410 415
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 420 425 430
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435

440

<210> 266

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (VH + G2(C219S)) or 14E3-IgG2-C219S

<400> 266

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu 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 Phe Gly Ser Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 225 230 235 240

 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 245 250 255
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
 260 265 270
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 275 280 285
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 290 295 300

 Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 305 310 315 320
 Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
 325 330 335
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 340 345 350
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 355 360 365

 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 370 375 380
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 385 390 395 400
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 405 410 415
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 420 425 430

 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 267

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (VH + G2.g1) or 14E3-IgG2-IgG1

<400> 267

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu 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 Phe Gly Ser Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 268

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (VH + G2.g1.1) or 14E3-IgG2-IgG1.1

<400> 268

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu 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 Phe Gly Ser Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 269

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (VH + G2(C219S).g1) or 14E3-IgG2-C219S-IgG1

<400> 269

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu 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 Phe Gly Ser Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 270

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 (VH + G2(C219S)).g1.1) or 14E3-IgG2-C219S-IgG1.1

<400> 270

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

1	5	10	15
Thr	Leu	Ser	Leu
Thr	Cys	Ala	Val
Tyr	Gly	Gly	Ser
Phe	Ser	Gly	Tyr
20	25	30	
Tyr	Trp	Ser	Trp
Ile	Arg	Gln	Pro
Pro	Gly	Lys	Gly
Leu	Glu	Trp	Ile
35	40	45	
Gly	Glu	Ile	Asn
His	Ser	Gly	Asn
Thr	Tyr	Tyr	Asn
Pro	Ser	Leu	Lys
50	55	60	
Ser	Arg	Val	Thr
Ile	Ser	Val	Asp
Thr	Ser	Lys	Asn
Gln	Leu	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	Phe	Gly	Ser
Asn	Asp	Ala	Phe
Asp	Ile	Trp	Gly
Gln	Gly	Thr	Met
100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser
Ser	Ala	Ser	Thr
Lys	Gly	Pro	Ser
Val	Phe	Pro	Leu
115	120	125	
Ala	Pro	Cys	Ser
Arg	Ser	Thr	Ser
Glu	Ser	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
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	Val	Thr
Val	Pro	Ser
Ser	Ser	Asn
180	185	190
Phe	Gly	Thr
Gln	Thr	Tyr
Thr	Cys	Asn
Val	Asp	His
Lys	Pro	Ser
Asn		

195	200	205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 271

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 (VH + G2(C219S)) or 19H8-IgG2-C219S

<400> 271

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Gly Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ala Met Val Arg Gly Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg

210 215 220
 Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met
 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

<210> 272

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 (VH + G2.g1) or 19H8-IgG2-IgG1

<400> 272

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Gly Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ala Met Val Arg Gly Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly

450

<210> 273

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 (VH + G2.g1.1) or 19H8-IgG2-IgG1.1

<400> 273

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Gly Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ala Met Val Arg Gly Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195	200	205	
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg			
210	215	220	
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Ser Ser 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

<210> 274

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 (VH + G2(C219S)).g1) or 19H8-IgG2-C219S-IgG1

<400> 274

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Gly Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ala Met Val Arg Gly Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220

Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly

450

<210> 275

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19H8 (VH + G2(C219S).g1.1) or 19H8-IgG2-C219S-IgG1.1

<400> 275

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Gly Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ala Met Val Arg Gly Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn		
195	200	205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg		
210	215	220
Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly		
225	230	235
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
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser 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
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

<210> 276

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy chain C-terminus

<400> 276

Leu Ser Pro Gly

1

<210> 277

<400> 277

000

<210> 278

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(98)

<223> Wildtype human IgG1 CH1

<400> 278

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val

<210> 279

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(98)

<223> Wildtype human IgG2 CH1

<400> 279

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val

<210> 280

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(103)

<223> Wildtype human IgG1 CH2

<400> 280

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100

<210> 281

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(103)

<223> Human IgG1 CH2 with A330S/P331S

<400> 281

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu
85 90 95
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100

<210> 282

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(106)

<223> Wildtype human IgG1 CH3

<400> 282

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

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

100

105

<210> 283

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-IgG2-IgG1f

<400> 283

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

195 200 205

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

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

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 284

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-IgG2CS-IgG1f

<400> 284

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

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

100	105	110	
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
115	120	125	
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
130	135	140	
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
145	150	155	160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
165	170	175	
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
180	185	190	
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
195	200	205	
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
210	215	220	
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
225	230	235	240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
245	250	255	
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr			
260	265	270	
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys			
275	280	285	
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys			
290	295	300	
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu			
305	310	315	320
Ser Leu Ser Pro Gly			
325			
<210>	285		
<211>	325		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1-IgG2-IgG1.1f

<400> 285

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Arg Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly
 325

 <210> 286
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG1-IgG2CS-IgG1.1f
 <400> 286
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140

 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 195 200 205

 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270

 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 287

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic: IgG1-IgG2-1gG1f2

<400> 287

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210> 288
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG1-IgG2(C219S)-IgG1f2
 <400> 288
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65					70				75				80				
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys		
				85				90				95					
Lys	Val	Glu	Arg	Lys	Ser	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro		
				100				105				110					
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp		
				115				120				125					
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp		
				130				135				140					
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly		
				145				150				155				160	
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn		
				165				170				175					
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp		
				180				185				190					
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro		
				195				200				205					
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu		
				210				215				220					
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn		
				225				230				235				240	
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile		
				245				250				255					
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr		
				260				265				270					
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys		
				275				280				285					
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys		
				290				295				300					
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu		
				305				310				315				320	

Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 289

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2-IgG1f2

<400> 289

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210> 290
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2(C219S)-IgG1f2
 <400> 290
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

 165 170 175
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

 195 200 205
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

 260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210

> 291

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(18)

<223> WT human IgG2 hinge

<400> 291

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly

<210> 292

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(18)

<223> Human IgG2 hinge with C219S

<400> 292

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly

<210> 293

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2/IgG1 hinge

<400> 293

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 294

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2 (C219S)/IgG1 hinge

<400> 294

Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 295

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(22)

<223> Wild type human IgG1 hinge

<400> 295

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly

20

<210> 296

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic: IgG1.1 Hinge (L234A/L235E/G237A)

<400> 296

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15
 Pro Glu Ala Glu Gly Ala
 20
 <210> 297
 <211> 103
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(103)
 <223> Wildtype human IgG2 CH2
 <400> 297
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 1 5 10 15

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

 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 85 90 95
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
 100
 <210> 298
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(107)
 <223> Wildtype human IgG2 CH3
 <400> 298

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

1 5 10 15

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

100 105

<210> 299

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 C-termianl CH1 (same for IgG3 (17-15-15-15), igG3

(17-15-15), IgG3 (17-15), IgG3 (15-15-15), IgG3 (15), and IgG4

<400> 299

Val Asp Lys Arg Val

1 5

<210> 300

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2 C-termianl CH1

<400> 300

Val Asp Lys Thr Val

1 5

<210> 301

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 upper hinge

<400> 301

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

1 5 10

<210> 302

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG3 (17-15-15-15) upper hinge (same for IgG3
(17-15-15) and IgG3 (17-15))

<400> 302

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr

1 5 10

<210> 303

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG3 (15-15-15) upper hinge (same for IgG3(15))

<400> 303

Glu Pro Lys Ser

1

<210> 304

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG4 upper hinge

<400> 304

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

1 5

<210> 305

<211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG1 middle hinge
 <400> 305
 Cys Pro Pro Cys Pro

1 5
 <210> 306
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG2 middle hinge
 <400> 306
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1 5
 <210> 307
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG3 (17-15-15-15) middle hinge
 <400> 307
 Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys
 1 5 10 15
 Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro

20 25 30
 Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
 35 40 45
 Cys Pro

50
 <210> 308
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: IgG3 (17-15-15) middle hinge

<400> 308

Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro

20 25 30

Arg Cys Pro

35

<210> 309

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG3 (17-15) middle hinge

<400> 309

Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys

1 5 10 15

Pro Arg Cys Pro

20

<210> 310

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG3 (15-15-15) middle hinge

<400> 310

Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys

1 5 10 15

Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp

20 25 30

Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

35 40

<210> 311

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG3 (15) middle hinge

<400> 311

Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

1 5 10

<210> 312

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG4 middle hinge

<400> 312

Cys Pro Ser Cys Pro

1 5

<210> 313

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG1 lower hinge (same for IgG3 (17-15-15-15), IgG3 (17-15-15), IgG3 (15-15-15), IgG3 (15), and IgG4)

<400> 313

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

1 5

<210> 314

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IgG2 lower hinge

<400> 314

Ala Pro Pro Val Ala Gly

1 5

<210> 315

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 VH signal sequence (same for 18E10, 19D3, 19H8,
6G10)

<400> 315

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 316

<211

> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 VH signal sequence (nucleotide sequence)

<400> 316

Ala Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Ala

1 5 10 15

Gly Cys Thr Gly Gly Gly Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys Gly Thr

20 25 30

Thr Gly Cys Thr Cys Thr Thr Thr Thr Ala Ala Gly Ala Gly Gly Thr

35 40 45

Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr

50 55

<210> 317

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 VL signal sequence (same for 18E10, 8A6, 19H8VL1,
6G10)

<400> 317

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys

20

<210> 318

<211> 64

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic: 28F3 VL signal sequence (nucleotide sequence)

<400> 318

Ala Thr Gly Gly Ala Cys Ala Thr Gly Ala Gly Gly Gly Thr Cys Cys

1 5 10 15

Cys Cys Gly Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly

35 40 45

Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr

50 55 60

<210> 319

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 VL signal sequence

<400> 319

Met Arg Val Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys

20

<210> 320

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 19D3 VL signal sequence (nucleotide sequence)

<400> 320

Ala Thr Gly Ala Gly Gly Gly Thr Cys Cys Thr Cys Gly Cys Thr Cys

1 5 10 15

Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Thr

20 25 30
 Gly Cys Thr Gly Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Thr Cys Cys Cys Ala
 35 40 45
 Gly Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Thr
 50 55 60

<210> 321

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 VH signal sequence (same for 14E3)

<400> 321

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15
 Val Leu Ser

<210> 322

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 VH signal sequence (nucleotide sequence)

<400> 322

Ala Thr Gly Ala Ala Ala Cys Ala Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Thr
 1 5 10 15

Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr
 20 25 30

Gly Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly
 35 40 45

Gly Thr Cys Cys Thr Gly Thr Cys Cys
 50 55

<210> 323

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 VL signal sequence (same for 14E3)

<400> 323

Met Asp Met Arg Val Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys

1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys

20

<210> 324

<211> 66

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 VL signal sequence (nucleotide sequence)

<400> 324

Ala Thr Gly Gly Ala Cys Ala Thr Gly Ala Gly Gly Gly Thr Cys Cys

1 5 10 15

Thr Cys Gly Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Cys Thr Gly Thr

35 40 45

Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr

50 55 60

Gly Thr

65

<210> 325

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 VL2 signal sequence (same for 19H8 VL2)

<400> 325

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly

20

<210> 326

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 3C3 VL2 signal sequence (nucleotide sequence)

<400> 326

Ala Thr Gly Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Cys

1 5 10 15

Ala Gly Cys Thr Thr Cys Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Thr

20 25 30

Gly Cys Thr Ala Cys Thr Cys Thr Gly Gly Cys Thr Cys Cys Cys Ala

35 40 45

Gly Ala Thr Ala Cys Cys Ala Cys Cys Gly Gly Ala

50 55 60

<210> 327

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 VH signal sequence

<400> 327

Met Glu Phe Gly Leu Asn Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 328

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 8A6 VH signal sequence (nucleotide sequence)

<400> 328

Ala Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Ala

1 5 10 15

Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys Gly Thr

20 25 30
 Thr Gly Cys Thr Cys Thr Thr Thr Thr Ala Ala Gly Ala Gly Gly Thr
 35 40 45
 Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr

50 55
 <210> 329
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 9G7 VH signal sequence
 <400> 329

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Ile Phe Leu Ala Ala Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys

<210> 330
 <211> 57
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 9G7 VH signal sequence (nucleotide sequence)
 <400> 330

Ala Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Ala

1 5 10 15
 Gly Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Thr Gly Cys
 20 25 30
 Thr Gly Cys Thr Ala Thr Thr Thr Thr Ala Ala Ala Ala Gly Gly Thr
 35 40 45
 Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr

50 55
 <210> 331
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 VL1 and VL2 signal sequence

<400> 331

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly

20

<210> 332

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 VL1 and VL2 signal sequence (nucleotide sequence)

<400> 332

Ala Thr Gly Gly Ala Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Cys

1 5 10 15

Ala Gly Cys Thr Thr Cys Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Thr

20

25

30

Gly Cys Thr Ala Cys Thr Cys Thr Gly Gly Cys Thr Cys Cys Cys Ala

35

40

45

Gly Ala Thr Ala Cys Cys Ala Cys Cys Gly Gly Ala

50

55

60

<210> 333

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 VH signal sequence

<400> 333

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 334

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 14E3 VH signal sequence (nucleotide sequence)

<400> 334

Ala Thr Gly Ala Ala Ala Cys Ala Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Thr

1 5 10 15

Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr

20 25 30

Gly Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly

35 40 45

Gly Thr Cys Cys Thr Gly Thr Cys Cys

50 55

<210> 335

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 (VH)

<400> 335

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Thr Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 336

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 (VL)

<400> 336

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 337

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 (full length wild-type heavy chain)

<400> 337

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg

1

5

10

15

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

20

25

30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Thr Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg

210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg

290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met
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> 338
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: 6G10 (full length wild-type light chain)
<400> 338

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 339

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10.IgG1 (VH + IgG1)

<400> 339

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Thr Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 340

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10.IgG1.1 (VH + IgG1.1)

<400> 340

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Thr Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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
 Ala Glu Gly Ala 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 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 290 295 300
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 305 310 315 320
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 325 330 335
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 340 345 350

 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 355 360 365
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 370 375 380
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415

 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445
 Ser Leu Ser Pro Gly
 450
 <210> 341
 <211> 214
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10.IgG1 (VL + CL)

<400> 341

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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 Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 342

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 VH CDR1

<400> 342

Thr Tyr Gly Met His

1 5

<210> 343

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 VH CDR2

<400> 343

Val Thr Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 344

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 VH CDR3

<400> 344

Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 345

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 VL CDR1

<400> 345

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 346

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 VL CDR2

<400> 346

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 347

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 VL CDR3

<400> 347

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 348

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 (VH + G2(C219S)) or 6G10-IgG2-C219S

<400> 348

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Thr Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140

 Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205

 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 210 215 220
 Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr 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 Met

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

<210> 349

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 (VH + G2.g1) or 6G10-IgG2-IgG1

<400> 349

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Thr Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140
 Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 210 215 220
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305						310						315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile		
				325					330					335			
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val		
			340					345					350				
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser		
		355					360					365					
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu		
	370					375					380						
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro		
385				390						395					400		
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val		
				405					410					415			
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met		
		420						425					430				
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser		
	435						440					445					
Pro	Gly																
	450																
<210>	350																
<211>	449																
<212>	PRT																
<213>	Artificial Sequence																
<220><223>	Synthetic: 6G10 (VH + G2.g1.1) or 6G10-IgG2-IgG1.1																
<400>	350																
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Asp	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg		
1			5				10						15				
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr		
		20					25					30					
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
	35					40						45					

Ala Val Thr Trp Tyr Ala Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Ser Ser 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

<210> 351

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 (VH + G2(C219S)).g1) or 6G10-IgG2-C219S-IgG1

<400> 351

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

 Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140
 Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 210 215 220

 Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly
 450
 <210> 352
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 6G10 (VH + G2(C219S).g1.1) or 6G10-IgG2-C219S-IgG1.1
 <400> 352
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140

 Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205

 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 210 215 220
 Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 Ser Ser 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

<210> 353

<211> 372

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 (VH) nucleotide sequence

<400> 353

Cys Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly
 1 5 10 15
 Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Cys Gly Thr
 20 25 30
 Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly
 35 40 45
 Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr
 50 55 60

 Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr
 65 70 75 80
 Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Ala Cys Cys Thr Ala Thr
 85 90 95
 Gly Gly Cys Ala Thr Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Cys
 100 105 110
 Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Ala
 115 120 125

 Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Gly
 130 135 140
 Gly Cys Ala Gly Thr Thr Ala Cys Ala Thr Gly Gly Thr Ala Thr Gly
 145 150 155 160
 Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr Thr
 165 170 175
 Thr Thr Ala Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly
 180 185 190

 Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Ala Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala
 195 200 205
 Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys
 210 215 220
 Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Thr
 225 230 235 240
 Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys

245 250 255

Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys

260 265 270

Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr

275 280 285

Gly Cys Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Ala Gly Thr Ala

290 295 300

Thr Gly Gly Thr Thr Cys Gly Gly Gly Gly Ala Cys Thr Thr Thr Ala

305 310 315 320

Thr Thr Ala Thr Thr Ala Cys Gly Gly Thr Ala Thr Gly Gly Ala Cys

325 330 335

Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala

340 345 350

Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys

355 360 365

Cys Thr Cys Ala

370

<210> 354

<211> 321

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic: 6G10 (VL) nucleotide sequence

<400> 354

Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Thr Thr Gly Ala Cys Cys Cys

1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr

20 25 30

Gly Thr Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Thr Gly Thr Ala Gly Gly Ala

35 40 45

Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala

50 55 60

Cys Thr Thr Gly Cys Cys Gly Gly Gly Cys Ala Ala Gly Thr Cys Ala
 65 70 75 80
 Gly Gly Gly Cys Ala Thr Thr Ala Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Thr
 85 90 95
 Thr Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys
 100 105 110
 Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Ala Gly Cys
 115 120 125
 Thr Cys Cys Thr Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys
 130 135 140
 Thr Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Thr Thr
 145 150 155 160
 Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Cys Cys
 165 170 175
 Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys
 180 185 190
 Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly
 195 200 205
 Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr
 210 215 220
 Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
 225 230 235 240
 Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Gly Cys Ala Ala Cys Thr Thr
 245 250 255
 Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Thr Thr
 260 265 270
 Thr Ala Ala Thr Ala Gly Thr Thr Ala Cys Cys Cys Gly Thr Ala Cys
 275 280 285
 Ala Cys Thr Thr Thr Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala
 290 295 300
 Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala

305 310 315 320

Ala

<210> 355

<211> 1350

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 (full length wild-type heavy chain) nucleotide sequence

<400> 355

Cys Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly

1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Cys Gly Thr

20 25 30

Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly

35 40 45

Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr

50 55 60

Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr

65 70 75 80

Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Ala Cys Cys Thr Ala Thr

85 90 95

Gly Gly Cys Ala Thr Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Cys

100 105 110

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Ala

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Gly

130 135 140

Gly Cys Ala Gly Thr Thr Ala Cys Ala Thr Gly Gly Thr Ala Thr Gly

145 150 155 160

Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr Thr

165 170 175

Thr Thr Ala Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly
180 185 190

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Ala Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala
195 200 205

Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys
210 215 220

Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Thr
225 230 235 240

Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys
245 250 255

Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys
260 265 270

Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr
275 280 285

Gly Cys Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Ala Gly Thr Ala
290 295 300

Thr Gly Gly Thr Thr Cys Gly Gly Gly Gly Ala Cys Thr Thr Thr Ala
305 310 315 320

Thr Thr Ala Thr Thr Ala Cys Gly Gly Thr Ala Thr Gly Gly Ala Cys
325 330 335

Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala
340 345 350

Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys
355 360 365

Cys Thr Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly
370 375 380

Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys
385 390 395 400

Cys Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Thr Cys
405 410 415

Cys Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly

420 425 430
 Ala Gly Cys Ala Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly
 435 440 445
 Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Gly Ala
 450 455 460
 Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala Cys Cys Gly
 465 470 475 480

 Gly Thr Gly Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala
 485 490 495
 Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Gly Cys Thr Cys Thr Gly Ala Cys
 500 505 510
 Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys
 515 520 525
 Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Ala Cys
 530 535 540

 Ala Gly Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Cys Thr Ala
 545 550 555 560
 Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly
 565 570 575
 Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala
 580 585 590
 Gly Cys Ala Ala Cys Thr Thr Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala
 595 600 605

 Gly Ala Cys Cys Thr Ala Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys
 610 615 620
 Gly Thr Ala Gly Ala Thr Cys Ala Cys Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala
 625 630 635 640
 Gly Cys Ala Ala Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala
 645 650 655
 Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Gly Thr Thr Gly Ala Gly Cys Gly Cys
 660 665 670

Ala Ala Ala Thr Gly Thr Thr Gly Thr Gly Thr Cys Gly Ala Gly Thr
675 680 685

Gly Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys
690 695 700

Ala Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala
705 710 715 720

Cys Cys Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr
725 730 735

Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Ala Cys Cys Cys Ala Ala
740 745 750

Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Ala Thr Gly Ala Thr Cys
755 760 765

Thr Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly
770 775 780

Thr Cys Ala Cys Gly Thr Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr
785 790 795 800

Gly Gly Ala Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Gly Ala Ala
805 810 815

Gly Ala Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr
820 825 830

Thr Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala
835 840 845

Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr
850 855 860

Ala Ala Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys
865 870 875 880

Cys Ala Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr
885 890 895

Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Gly Thr Thr Cys Cys Gly Thr
900 905 910

Gly Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Cys Thr Cys Ala

915	920	925
Cys Cys Gly Thr Thr Gly Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala		
930	935	940
Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly		
945	950	955
Gly Ala Gly Thr Ala Cys Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly		
	965	970
Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Cys Thr		975
	980	985
		990
Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly		
995	1000	1005
Ala Ala Ala Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala		
1010	1015	1020
Ala Cys Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys		
1025	1030	1035
Cys Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly		
1040	1045	1050
Thr Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala		
1055	1060	1065
Thr Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr Gly		
1070	1075	1080
Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys		
1085	1090	1095
Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly		
1100	1105	1110
Gly Thr Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys		
1115	1120	1125
Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala Thr Cys Gly Cys Cys		
1130	1135	1140
Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys		
1145	1150	1155

Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Gly Ala Gly
1160 1165 1170

Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala Ala Gly Ala Cys Cys
1175 1180 1185

Ala Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Thr Gly Cys Thr Gly
1190 1195 1200

Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys
1205 1210 1215

Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys
1220 1225 1230

Ala Ala Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys
1235 1240 1245

Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly
1250 1255 1260

Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Thr Cys Thr Thr Cys
1265 1270 1275

Thr Cys Ala Thr Gly Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly
1280 1285 1290

Cys Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Cys Ala Cys
1295 1300 1305

Ala Ala Cys Cys Ala Cys Thr Ala Cys Ala Cys Gly Cys Ala Gly
1310 1315 1320

Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly
1325 1330 1335

Thr Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala
1340 1345 1350

<210> 356

<211> 642

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 6G10 (full length wild-type light chain) nucleotide

sequence

<400> 356

Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Thr Thr Gly Ala Cys Cys Cys

1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr

20 25 30

Gly Thr Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Thr Gly Thr Ala Gly Gly Ala

35 40 45

Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala

50 55 60

Cys Thr Thr Gly Cys Cys Gly Gly Gly Cys Ala Ala Gly Thr Cys Ala

65 70 75 80

Gly Gly Gly Cys Ala Thr Thr Ala Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Thr

85 90 95

Thr Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys

100 105 110

Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Ala Gly Cys

115 120 125

Thr Cys Cys Thr Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys

130 135 140

Thr Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Thr Thr

145 150 155 160

Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Cys Cys

165 170 175

Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys

180 185 190

Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly

195 200 205

Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr

210 215 220

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr

225				230				235				240			
Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Thr	Thr	Thr	Thr	Gly	Cys	Ala	Ala	Cys	Thr	Thr
245				250				255							
Ala	Thr	Thr	Ala	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Ala	Ala	Cys	Ala	Gly	Thr	Thr
260				265				270							
Thr	Ala	Ala	Thr	Ala	Gly	Thr	Thr	Ala	Cys	Cys	Cys	Gly	Thr	Ala	Cys
275				280				285							
Ala	Cys	Thr	Thr	Thr	Thr	Gly	Gly	Cys	Cys	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala
290				295				300							
Cys	Cys	Ala	Ala	Gly	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Thr	Cys	Ala	Ala
305				310				315				320			
Ala	Cys	Gly	Ala	Ala	Cys	Thr	Gly	Thr	Gly	Gly	Cys	Thr	Gly	Cys	Ala
325				330				335							
Cys	Cys	Ala	Thr	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr	Cys	Thr
340				345				350							
Thr	Cys	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Ala	Thr	Cys	Thr	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala
355				360				365							
Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Thr	Gly	Ala	Ala	Ala	Thr	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala
370				375				380							
Ala	Cys	Thr	Gly	Cys	Cys	Thr	Cys	Thr	Gly	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Thr
385				390				395				400			
Gly	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Cys	Thr	Thr
405				410				415							
Cys	Thr	Ala	Thr	Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Cys	Cys
420				425				430							
Ala	Ala	Ala	Gly	Thr	Ala	Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Gly	Gly
435				440				445							
Thr	Gly	Gly	Ala	Thr	Ala	Ala	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Thr	Cys	Cys	Ala
450				455				460							
Ala	Thr	Cys	Gly	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Cys	Thr	Cys	Cys	Cys	Ala	Gly
465				470				475				480			

Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys
485 490 495

Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly
500 505 510

Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys
515 520 525

Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Gly Cys Thr Gly Ala
530 535 540

Gly Cys Ala Ala Ala Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala
545 550 555 560

Gly Ala Ala Ala Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Thr Cys Thr Ala Cys
565 570 575

Gly Cys Cys Thr Gly Cys Gly Ala Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Cys
580 585 590

Ala Thr Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys
595 600 605

Gly Cys Cys Cys Gly Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Ala Gly Cys
610 615 620

Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr
625 630 635 640

Gly Thr

<210> 357

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (VH) (SEQ ID NO: 13) with signal peptide

<400> 357

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
 35 40 45

Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 50 55 60

Val Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser
 65 70 75 80

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 85 90 95

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 100 105 110

Cys Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met
 115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 358

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (VL) (SEQ ID NO: 14) with signal peptide

<400> 358

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
 1 5 10 15

Ala Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 20 25 30

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser
 35 40 45

Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 50 55 60

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 65 70 75 80

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

85

90

95

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro

100

105

110

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115

120

<210> 359

<211> 423

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (VH) with signal peptide nucleotide sequenceSEQ

ID NO: 147 with sequence encoding signal peptide

<400> 359

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acaggtgcag 60

ctggtggagt ctgggggagg cgtggtccag cctgggaggt ccctgagact ctctgtgca 120

gcgtctggat tcaccttcag tagctatggc atgcactggg tccgccaggc tccaggcaag 180

gggctggagt ggggtggcagt tatatggat gaaggaagta ataaatatta tgcagactcc 240

gtgaagggcc gattcacat ctccagagac aattccaaga acacgtgta tctgcaaatg 300

aacagcctga gagccgagga cacggctgtg tattactgtg cgagaggggg gagtatggtt 360

cggggggact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacgtt caccgtctcc 420

tca 423

<210> 360

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3 (VL) with signal peptide nucleotide sequenceSEQ

ID NO: 148 with sequence encoding signal peptide

<400> 360

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgccatccag 60

ttgacccagt ctccatctc cctgtctgca tctgtaggag acagagtcac catcacttgc 120

cgggcaagtc agggcattag cagtgtctta gcctggtatc agcagaaacc agggaaagct 180

cctaagctcc tgatctatga tgctccagt ttggaaagtg ggggtccatc aaggttcagc 240

ggcagtgat ctgggacaga ttctactctc accatcagca gcctgcagcc tgaagatatt 300
gcaacttatt actgtcaaca gtttaatagt tacccgtaca cttttggcca ggggaccaag 360
ctggagatca aa 372

<210> 361

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3.IgG1 (VH + IgG1) (SEQ ID NO: 17) with signal
peptide

<400> 361

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

50 55 60

Val Ala Val Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

100 105 110

Cys Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met

115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

245 250 255

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

260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

355 360 365

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

370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

420 425 430
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

 435 440 445
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 450 455 460
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 465 470
 <210> 362
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic: 28F3.IgG1.1 (VH + IgG1.1) (SEQ ID NO: 18) with signal
 peptide
 <400> 362
 Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
 1 5 10 15

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

 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 85 90 95
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 100 105 110
 Cys Ala Arg Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met
 115 120 125
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

130	135	140	
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser			
145	150	155	160
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
	165	170	175
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
	180	185	190
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
195	200	205	
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
210	215	220	
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu			
225	230	235	240
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
	245	250	255
Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
260	265	270	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
275	280	285	
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
290	295	300	
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
305	310	315	320
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
	325	330	335
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
340	345	350	
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
355	360	365	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys			
370	375	380	

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

465 470

<210> 363

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3.IgG1 (VH + IgG1) with signal peptide nucleotide
sequenceSEQ ID NO: 151 with sequence encoding signal peptide

<400> 363

atgagggtt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagggtcag 60
ctggtggagt ctgggggagg cgtggtccag cctgggaggt ccctgagact ctctgtgca 120
gcgtctggat tcaccttcag tagctatggc atgcactggg tccgccaggc tccaggcaag 180

gggctggagt ggggtggcagt tatatggat gaaggaagta ataaatatta tgcagactcc 240
gtgaagggcc gattccat ctccagagac aattccaaga acacgtgta tctgcaaatg 300
aacagcctga gagccgagga caggctgtg tattactgtg cgagaggggg gagtatggtt 360
cggggggact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 420
tcagtagca ccaagggcc atcggtcttc cccctggcac cctctccaa gacacctct 480
gggggcacag cggccctggg ctgcctggc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 540
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 660
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 720

cccaaattctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 780
 ggaccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 840
 cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 900
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac 960
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1020

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1080
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag 1140
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1200
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1260
 gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1320
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcctctga caaccactac 1380
 acgcagaaga gcctctccct gtccccgggt tga 1413

<210> 364

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3.IgG1.1 (VH + IgG1.1) with signal peptide
 nucleotide sequenceSEQ ID NO: 152 with sequence encoding signal
 peptide

<400> 364

atgagggtt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgtctgc acagggtcag 60
 ctggtggagt ctgggggagg cgtggtccag cctgggaggt ccctgagact ctctgtgca 120
 gcgtctggat tcaccttcag tagctatggc atgcactggg tccgccaggc tccaggcaag 180
 gggctggagt ggggtggcagt tatatggat gaaggaagta ataaatatta tgcagactcc 240

gtgaagggcc gattcacat ctccagagac aattccaaga acacgtgta tctgcaaatg 300
 aacagcctga gagccgagga caggctgtg tattactgtg cgagaggggg gagtatggtt 360
 cggggggact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacgt caccgtctcc 420
 tcagctagca ccaagggcc atcggctctc ccctggcac cctctccaa gagcacctct 480
 gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 540
 tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtec 600
 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 660

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 720
 cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agccgaaggg 780
 gccccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 840
 cctgaggtca catgctggtt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagticaac 900
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac 960
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtctgc accaggactg gctgaatggc 1020
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gcctcccaa gcagcatcga gaaaaccatc 1080

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag 1140
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggtttcta tcccagcgac 1200
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1260
 gtgctggact ccgacggctc tttctcttc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1320
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac 1380
 acgcagaaga gcctctccct gtccccgggt tga 1413

<210> 365

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3.IgG1 (VL+CL) (SEQ ID NO: 19) with signal peptide

<400> 365

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

50 55 60

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

65 70 75 80

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

85 90 95

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro

100 105 110
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

115 120 125
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

130 135 140
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

145 150 155 160
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

165 170 175
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

180 185 190
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

195 200 205
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

210 215 220
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 366

<211> 696

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 28F3.IgG1 (VL+CL) with signal peptide nucleotide

sequenceSEQ ID NO: 153 with signal sequence

<400> 366

atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgccatccag	60
ttgacccagt ctccatcttc cctgtctgca tctgtaggag acagagtcac catcacttgc	120
cgggcaagtc agggcattag cagtgcctta gcctggtatc agcagaaacc agggaaagct	180
cctaagctcc tgatctatga tgcctccagt ttggaaagtg ggggcccatc aaggttcagc	240
ggcagtggtt ctgggacaga ttctactctc accatcagca gcctgcagcc tgaagatctt	300
gcaacttatt actgtcaaca gtttaaatgt taccctaca cttttggcca ggggaccaag	360
ctggagatca aacgtacggt ggctgcacca tctgtcttca tcttccgcc atctgatgag	420

cagttgaaat ctggaactgc ctctgttg tgctgtga ataacttcta tcccagagag 480
 gccaaagtac agtggaggt ggataacgcc ctccaatcgg gtaactcca ggagagtgtc 540
 acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa 600
 gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg 660
 cccgtcaca agagcttcaa caggggagag tgtag 696

<210> 367

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Signal peptide

<400> 367

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 368

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Signal peptide nucleotide sequence

<400> 368

atgagggtt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgtcgc a 51

<210> 369

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Signal peptide nucleotide sequence

<400> 369

atgagggtt ggatcttctt tctgctctgc ctggccgggc ggccttggc c 51

<210> 370

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(31)

<223> Human GITR fragment

<400> 370

Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu

1 5 10 15

Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg

20 25 30

<210> 371

<211

> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: 9G7 L1 (full length wild-type light chain 1)

<400> 371

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 372

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: degenerate VH CDR1

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 372

Ser Tyr Gly Xaa His

1 5

<210> 373

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: degenerate VH CDR2

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 373

Val Ile Trp Tyr Xaa Gly Ser Asn Lys Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 374

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: degenerate VH CDR2

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 374

Val Ile Trp Tyr Xaa Gly Ser Asn Lys Xaa Tyr Xaa Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 375

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: degenerate VH CDR3

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 375

Gly Gly Ser Xaa Val Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 376

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: degenerate VH CDR3

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 376

Gly Gly Ser Xaa Val Arg Gly Xaa Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 377

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: degenerate VH CDR3

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221>

> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid and may or may not
be present

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 377

Gly Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Met Asp Val Trp Tyr Tyr Xaa

1 5 10 15

Met Asp Val Trp

20

<210> 378

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: degenerate VL CDR1

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 378

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Xaa Leu Ala

1 5 10

<210> 379

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: degenerate VL CDR1

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid and may or may not

be present

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 379

Arg Ala Ser Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Leu Ala

1 5 10

<210> 380

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: degenerate VL CDR2

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 380

Asp Ala Ser Ser Leu Xaa Ser

1 5

<210> 381

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: degenerate VL CDR3

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 381

Gln Gln Xaa Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 382

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: degenerate VL CDR3

<220><221> misc_feature

<222>

> (3)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 382

Gln Gln Xaa Xaa Ser Xaa Pro Xaa Thr

1 5

<210> 383

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy Chain Variable Region (VH) Amino Acid
SequenceAnti-PD-L1 mAb (12A4; 12A4 in WO 2007/005874 and US

Patent No. 7,943,743)

<400> 383

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 384

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy Chain Variable Region (VH) Nucleotide
SequenceAnti-PD-L1 mAb (12A4; 12A4 in WO 2007/005874 and US
Patent No. 7,943,743)

<400> 384

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaaga ctcttgagga caccttcagc acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac	180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt	300
cactttgttt cggggagccc cttcggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc	360
gtctcc	366

<210> 385

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light Chain Variable Region (VL) Amino Acid
SequenceAnti-PD-L1 mAb (12A4; 12A4 in WO 2007/005874 and US
Patent No. 7,943,743)

<400> 385

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

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

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

<210> 386

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light Chain Variable Region (VL) Nucleotide
SequenceAnti-PD-L1 mAb (12A4; 12A4 in WO 2007/005874 and US
Patent No. 7,943,743)

<400> 386

gaaatttgtg	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60		
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgttagc	agctacttag	cctggtacca	acagaaacct	120		
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatgat	gcatccaaca	gggccactgg	catcccagcc	180		
aggttcagt	g	cagtg	gggc	acagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcagcag	cgtagcaact	ggccgacgtt	cggccaaggg	300		
accaaggtgg	aaatcaaa					318		

<210> 387

<211> 5

<212> PRT

 $\angle$

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy Chain CDR1 Amino Acid Sequence Anti-PD-L1 mAb
(12A4; 12A4 in WO 2007/005874 and US Patent No. 7,943,743)

<400> 387

Thr Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 388

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy Chain CDR2 Amino Acid SequenceAnti-PD-L1 mAb

(12A4; 12A4 in WO 2007/005874 and US Patent No. 7,943,743)

<400> 388

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

<210> 389

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy Chain CDR3 Amino Acid SequenceAnti-PD-L1 mAb

(12A4; 12A4 in WO 2007/005874 and US Patent No. 7,943,743)

<400> 389

Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 390

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light Chain CDR1 Amino Acid SequenceAnti-PD-L1 mAb

(12A4; 12A4 in WO 2007/005874 and US Patent No. 7,943,743)

<400> 390

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 391

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light Chain CDR2 Amino Acid SequenceAnti-PD-L1 mAb

(12A4; 12A4 in WO 2007/005874 and US Patent No. 7,943,743)

<400> 391

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 392

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light Chain CDR3 Amino Acid SequenceAnti-PD-L1 mAb

(12A4; 12A4 in WO 2007/005874 and US Patent No. 7,943,743)

<400> 392

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

1 5

<210> 393

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy Chain Amino Acid SequenceAnti-PD-1 mAb (5C4 in

WO 2006/121168)

<400> 393

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 145 150 155 160
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 165 170 175
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
 180 185 190
 Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 195 200 205

 Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 210 215 220
 Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 225 230 235 240
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 245 250 255
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 260 265 270

 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 275 280 285
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 290 295 300
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 305 310 315 320
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 325 330 335

 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 340 345 350
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 355 360 365
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 394

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light Chain Amino Acid SequenceAnti-PD-1 mAb (5C4 in
WO 2006/121168)

<400> 394

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
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> 395

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy Chain Variable Region (VH) Amino Acid
SequenceAnti-PD-1 mAb (5C4 in WO 2006/121168) (SEQ ID NO:4 from
WO 2006/121168)

<400> 395

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Ser

<210> 396

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy Chain Variable Region (VH) Nucleotide

SequenceAnti-PD-1 mAb (5C4 in WO 2006/121168) (SEQ ID NO:60 from
WO 2006/121168)

<400> 396

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
gactgtaaag cgtctggaat caccttcagt aactctggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggatg atggaagtaa aagatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gacaaacgac 300
gactactggg gccagggaac cctggtcacc gtctcctca 339

<210> 397

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light Chain Variable Region (VL) Amino Acid

SequenceAnti-PD-1 mAb (5C4 in WO 2006/121168) (SEQ ID NO:11 from
WO 2006/121168)

<400> 397

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

35

40

45

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

<210> 398

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light Chain Variable Region (VL) Nucleotide
 SequenceAnti-PD-1 mAb (5C4 in WO 2006/121168) (SEQ ID NO:67 from
 WO 2006/121168)

<400> 398

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agttacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agtagcaact ggctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 399

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy Chain CDR1 Amino Acid Sequence Anti-PD-1 mAb
 (5C4 in WO 2006/121168) (SEQ ID NO:18 from WO 2006/121168)

<400> 399

Asn Ser Gly Met His

1 5

<210> 400

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy Chain CDR2 Amino Acid SequenceAnti-PD-1 mAb (5C4

in WO 2006/121168) (SEQ ID NO:25 from WO 2006/121168)

<400> 400

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 401

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Heavy Chain CDR3 Amino Acid SequenceAnti-PD-1 mAb (5C4

in WO 2006/121168) (SEQ ID NO:32 from WO 2006/121168)

<400> 401

Asn Asp Asp Tyr

1

<210> 402

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light Chain CDR1 Amino Acid SequenceAnti-PD-1 mAb (5C4

in WO 2006/121168) (SEQ ID NO:39 from WO 2006/121168)

<400> 402

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 403

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light Chain CDR2 Amino Acid SequenceAnti-PD-1 mAb (5C4

in WO 2006/121168) (SEQ ID NO:46 from WO 2006/121168)

<400> 403

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 404

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Light Chain CDR3 Amino Acid SequenceAnti-PD-1 mAb (5C4
in WO 2006/121168) (SEQ ID NO:53 from WO 2006/121168)

<400> 404

Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr

1 5

<210> 405

<211> 2106

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2106)

<223> Complete PD-1 sequence (GenBank Accession No.: U64863)

<400> 405

agtttccctt ccgtcacct ccgcctgagc agtggagaag gcggcactct ggtggggctg 60
ctccaggcat gcagatccca caggcgccct ggccagtcgt ctgggcgggtg ctacaactgg 120
gtggcgggcc aggatgggtt ttagactccc cagacaggcc ctggaacccc cccacattct 180
tcccagccct gctcgtggtg accgaagggg acaacgccac cttcacctgc agctttctca 240
acacatcgga gagcttcgtg ctaaactggt accgcatgag cccagcaac cagacggaca 300
agctggccgc ctccccgag gaccgcagcc agcccgcca ggactgccgc ttccgtgtca 360
cacaactgcc caacgggcgt gacttcaca tgagcgtggt cagggcccgg cgcaatgaca 420

gcggcaccta cctctgtggg gccatctccc tggcccccaa ggcgagatc aaagagagcc 480
tgcgggcaga gctcagggtg acagagagaa gggcagaagt gcccacagcc caccacagcc 540
cctcaccag gccagccggc cagttccaaa ccttggtggt tgggtgctgt ggcggcctgc 600
tgggcagcct ggtgctgcta gtctgggtcc tggccgtcat ctgctcccgg gccgcacgag 660
ggacaatagg agccaggcgc accggccagc cctgaagga ggaccctca gccgtgcctg 720

tgttctctgt ggactatggg gagctggatt tccagtggcg agagaagacc cggagagccc 780
 ccgtgccctg tgtccctgag cagacggagt atgccacat tgtctttcct agcggaatgg 840

 gcacctcacc ccccgcccgc aggggctcag ccgacggccc tcggagtgcc cagccactga 900
 ggcttgagga tggacactgc tcttggcccc tctgaccggc ttccttggcc accagtgttc 960
 tgcagacctt ccacatgag cccgggtcag cgcatttctt caggagaagc aggcagggtg 1020
 caggccattg caggccgtcc aggggctgag ctgcctgggg gcgaccgggg ctccagcctg 1080
 cacctgcacc aggcacagcc ccaccacagg actcatgtct caatgccac agtgagccca 1140
 ggcagcaggt gtcaccgtcc cctacaggga gggccagatg cagtactgc ttcaggtcct 1200
 gccagcacag agctgcctgc gtccagctcc ctgaatctct gctgctgctg ctgctgctgc 1260

 tgctgctgcc tgcggcccgg ggctgaaggc gccgtggccc tgctgacgc cccggagcct 1320
 cctgcctgaa ctggggggct gggttgagat ggcttggag cagccaaggt gcccctggca 1380
 gtggcatccc gaaacgcctt ggacgcaggg cccaagactg ggcacaggag tgggaggtac 1440
 atggggctgg ggactcccca ggagttatct gctccctgca ggcttagaga agtttcaggg 1500
 aaggtcagaa gagctcctgg ctgtggtggg cagggcagga aaccctccc acctttacac 1560
 atgccaggc agcacctcag gccctttgtg gggcaggga gctgaggcag taagcgggca 1620
 ggcagagctg gaggccttcc aggccagcca gcactctggc ctctgccgc cgcattccac 1680

 cccagcccct cacaccactc gggagaggga catcctacgg tccaaggtc aggagggcag 1740
 ggctggggtt gactcaggcc cctcccagct gtggccacct gggtgttggg agggcagaag 1800
 tgcaggcacc tagggcccc catgtgcca cctgggagc tctccttga accatttctt 1860
 gaaattatct aaaggggttg gccgggctcc caccagggcc tgggtgggaa ggtacaggcg 1920
 ttccccggg gcctagtacc cccgcgtggc ctatccactc ctacatcca cacactgcac 1980
 cccactcctt ggggcagggc caccagcatc caggcgcca gcaggcacct gagtggctgg 2040
 gacaaggat ccccttccc tgtggttcta ttatattata attataatta aatatgagag 2100

 catgct 2106
 <210> 406
 <211> 290
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(290)
 <223> Human PD-L1 amino acid sequence - isoform a precursor

<400> 406

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr

20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu

35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile

50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser

65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn

85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr

100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val

115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val

130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr

145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser

165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn

180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr

195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu

210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His

225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
245 250 255
Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
260 265 270
Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
275 280 285

Glu Thr

290

<210> 407

<211> 176

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(176)

<223> Human PD-L1 amino acid sequence - isoform b precursor

<400> 407

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

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

100 105 110
Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu Val
115 120 125

Ile	Leu	Gly	Ala	Ile	Leu	Leu	Cys	Leu	Gly	Val	Ala	Leu	Thr	Phe	Ile
130				135				140							
Phe	Arg	Leu	Arg	Lys	Gly	Arg	Met	Met	Asp	Val	Lys	Lys	Cys	Gly	Ile
145				150				155				160			
Gln	Asp	Thr	Asn	Ser	Lys	Lys	Gln	Ser	Asp	Thr	His	Leu	Glu	Glu	Thr
				165				170				175			