(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월07일
(11) 등록번호 10-2576042
(24) 등록일자 2023년09월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61K 47/6873 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2019-7012657
(22) 출원일자(국제) 2017년10월11일
심사청구일자 2020년10월12일
(85) 번역문제출일자 2019년04월30일
(65) 공개번호 10-2019-0075943
(43) 공개일자 2019년07월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/056078
(87) 국제공개번호 WO 2018/071500
국제공개일자 2018년04월19일
(30) 우선권주장
62/406,766 2016년10월11일 미국(US)
62/420,280 2016년11월10일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020110050507 A*
WO2016028672 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아게누스 인코포레이티드
미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 포브스 로드 3
(72) 발명자
윌슨 니콜라스 스튜어트
미국, 매사추세츠 02155, 메드포드, 292 그로브 스트리트
사비츠키 데이비드 아담
미국, 매사추세츠 01921, 박스포드, 28 선라이즈 로드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

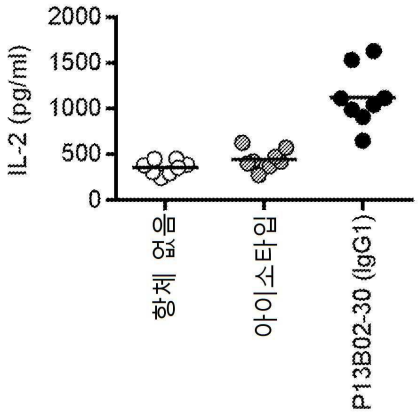
전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 **항-LAG-3 항체 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 LAG-3(예를 들어, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고, LAG-3 기능을 길항시키는 항체를 제공한다. 또한, 이들 항체를 포함하는 약제학적 조성물, 이들 항체를 코딩하는 핵산, 발현 벡터 및 이들 항체를 제조하기 위한 숙주세포, 및 이들 항체를 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

대 표 도 - 도8a



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 2317/20 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자
제닝스 숀 마이클
미국, 매사추세츠 01720, 액튼, 27 엘름 스트리트
반 다이크 마크
네덜란드, 3735케이지 보쉬 언 두인, 톨휘슬란 8에이
문트 코르넬리아 앤
독일, 79539 뤠어라흐, 행스트라쎄 34

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체로서, 상기 항체는 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 상보성 결정 영역 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 상기 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열번호: 79, 90, 98, 100, 104, 및 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인, 단리된 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체는

(a) 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역;

(b) 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(c) (a) 및 (b)의 조합을 포함하고,

상기 항체는 제1항에 정의된 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 것인, 단리된 항체.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 항체는

(a) 서열번호: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄;

(b) 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

(c) (a) 및 (b)의 조합을 포함하는 것인, 단리된 항체.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열번호: 65 및 73에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인, 단리된 항체.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 중쇄 및 경쇄는 각각 서열번호: 169 및 187에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 것인, 단리된 항체.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 항체는 중쇄 불변 영역을 포함하고, 여기서 상기 중쇄 불변 영역은

(a) 인간 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2로 구성된 군으로부터 선택되거나;

(b) N297A 돌연변이를 포함하는 IgG_1 중쇄 불변 영역이거나;

(c) 서열번호: 194의 아미노산 서열을 포함하거나;

(d) N297Q 돌연변이를 포함하는 IgG_1 중쇄 불변 영역이거나;

(e) 비-푸코실화된(non-fucosylated) IgG_1 중쇄 불변 영역이거나;

(f) S228P 돌연변이를 포함하는 IgG_4 중쇄 불변 영역이거나;

(g) 서열번호: 196의 아미노산 서열을 포함하고,

상기 아미노산 잔기는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된 것인, 단리된 항체.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항체는 인간 카파 및 람다로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 불변 영역; 또는 서열번호: 198 또는 219의 아미노산 서열을 포함하는 인간 카파 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 단리된 항체.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 항체는 하기 (a) 내지 (f) 중 적어도 하나의 특징을 갖는 것인, 단리된 항체:

(a) 상기 항체는 인간화된 항체, 쥣과(murine) 항체, 또는 키메라성 항체임;

(b) 상기 항체는 인간 LAG-3에 길항적임;

(c) 상기 항체는 인간 LAG-3의 활성을 불활성화, 감소, 또는 억제시킴;

(d) 상기 항체는 MHC 부류 II에 대한 인간 LAG-3의 결합을 억제함;

(e) 상기 항체는 포도상구균 장독소 A(SEA)로 자극된 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에 의한 IL-2 생산을 유도함; 및

(f) 상기 항체는 항-CD3 및 항-CD28 항체로 자극된 종양 침윤성 림프구(TIL)에 의한 TNFα 생산을 유도함.

청구항 9

제1항에 있어서, 세포독성제, 세포증식억제제(cytostatic agent), 독소, 방사선핵종, 또는 검출가능한 표지에 접합된, 단리된 항체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체와 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 대상체에서 암 또는 감염성 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 11

하기를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드:

(a) 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역;

(b) 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체의 중쇄 및 경쇄; 또는

(c) 서열번호: 65 또는 169의 아미노산 서열 및 서열번호: 73 또는 187의 아미노산 서열.

청구항 12

제11항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터.

청구항 13

하기를 포함하는 재조합 숙주세포:

(a) 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체의 중쇄 가변 영역 또는 중쇄; 및 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체의 경쇄 가변 영역 또는 경쇄를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드;

(b) 상기 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터;

(c) 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체의 중쇄 가변 영역 또는 중쇄를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오타이드, 및 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체의 경쇄 가변 영역 또는 경쇄를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오타이드; 또는

(d) 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체의 중쇄 가변 영역 또는 중쇄를 코딩하는 제1 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터, 및 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체의 경쇄 가변 영역 또는 경쇄를 코딩하는 제2 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터.

청구항 14

인간 LAG-3에 결합하는 항체를 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 폴리뉴클레오타이드가 발현되고 항체가 생산되도록 제13항의 숙주세포를 배양하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 하기 방법에 사용하기 위한 것인, 단리된 항체:

(a) 대상체에서 항원에 반응한 T 세포 활성화를 증가시키기 위한 방법;

(b) 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법; 또는

(c) 대상체에서 감염성 질환을 치료하기 위한 방법.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **1. 관련 출원**

[0002] 본 출원은 2016년 10월 11일자로 출원된 미국 가출원 제62/406,766호; 및 2016년 11월 10일자로 출원된 제62/420,280호의 이익을 청구하며, 상기 각각은 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] **2. 기술분야**

[0004] 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 항체 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] **3. 배경기술**

[0006] CD223으로도 공지되어 있는 림프구 활성화 유전자 3(LAG-3)은 보존된 반복된 EP 모티프 및 단일 보존된 KIEELE 모티프를 함유하는 세포질 도메인 및 4개의 세포외 Ig 도메인으로 구성되는 면역글로불린(Ig) 상과의 타입 I 막단백질이다(Triebel *등*, (1990) J Exp Med, 171: 1393-405; Workman *등*, (2002) J Immunol, 169: 5392-5). LAG-3은 활성화된 효과기 T 림프구(Teff), 활성화된 조절 T 림프구(Treg), 활성화된 B 림프구, 휴식중인 천연살해(NK) 세포의 서브셋 및 휴식중인 형질세포양(plasmacytoid) 수지상 세포(PDC)에서 발현된다(Huang *등*, (2004) Immunity, 21: 503-13; Workman *등*, (2009) J Immunol, 182: 1885-91; Kisielow *등*, (2005) Eur J Immunol, 35: 2081-8; Baixeras *등*, (1992) J Exp Med, 176: 327-37; Workman *등*, (2002) Eur J Immunol, 32: 2255-63). 지속적인 항원성 노출 조건 하에서, 예컨대 만성 병원성 감염 또는 종양 미세환경(TME) 내에서, LAG-3 발현은 T 조절 1형 세포(Tr1) 및 소위 소모된 항원-특이적 T 세포에서 지속된다(Park *등*, (2012) Cell Immunol, 278: 76-83; Gagliani *등*, (2013) Nat Med, 19: 739-46; Blackburn *등*, (2009) Nat Immunol, 10: 29-37).

[0007] LAG-3은 활성화된 T 세포를 음성적으로 조절하는 기능을 한다. LAG-3에 대한 리간드는 항원 제시 세포(APC) 및 활성화된 T 세포 상에서 발현되는 MHC 부류 II이다(Roche 및 Furuta (2015) Nat Rev Immunol, 15: 203-16).

LAG-3과 그의 리간드 사이의 상호작용은 CD4+ 및 CD8+ Teff 세포의 증식과 사이토카인 분비를 억제한다(Macon-Lemaitre 및 Triebel (2005) Immunology, 115: 170-8; Huard *등*, (1997) Proc Natl Acad Sci U S A, 94: 5744-9). Treg 및 PDC에서의 LAG-3은 T 세포 기능의 음성 조절에 기여한다(Huang *등*, (2004) Immunity, 21: 503-13; Workman *등*, (2009) J Immunol, 182: 1885-91). 면역 항상성 유지에 있어서의 역할과 일관되게, LAG-3 결핍은 PD-1에서 유전적으로 결핍된 마우스에서도 치명적인 심근염을 유발했다(Okazaki *등*, (2011) J Exp Med, 208: 395-407). 게다가, PD-1 차단과 함께 마우스 LAG-3에 대한 단클론성 항체를 이용한 *생체내* 차단은 동계의 마우스 종양 모델에서 항-종양 면역력을 강화시키기 위해 상승작용하였다(Woo *등*, (2012) Cancer Res, 72: 917-27).

[0008] 면역 반응을 조절하는데 있어서 LAG-3의 역할을 고려할 때, LAG-3 신호전달을 길항하도록 설계된 치료제는 LAG-3-매개된 면역 억제를 포함하는 질환의 치료에 큰 가능성을 갖는다.

[0009] 4. 요약

[0010] 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고, 그리고 LAG-3 기능, *예를 들어*, LAG-3-매개된 면역 억제를 길항하는 항체를 제공한다. 또한, 상기 항체를 포함하는 약제학적 조성물, 상기 항체를 코딩하는 핵산, 상기 항체를 제조하기 위한 발현 벡터 및 숙주세포, 및 상기 항체를 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 본 명세서에 개시된 항체는 항원(*예를 들어*, 종양 항원 또는 감염성 질환 항원)에 반응하여 T 세포 활성화를 증가시키고, 그리고/또는 Treg-매개된 면역 억제를 감소시키고, 그리고 따라서 대상체의 암을 치료하거나, 또는 대상체의 감염성 질환을 치료 또는 예방하는데 특히 유용하다.

[0011] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 상보성 결정 영역 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 식 중:

[0012] (a) CDRH1은 $DX_1YX_2X_3$(서열번호: 140)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서,

[0013] X_1은 T 또는 N이고,

[0014] X_2는 I 또는 M이고, 그리고

[0015] X_3은 H, Y 또는 D임;

[0016] (b) CDRH2는 $X_1IDPANX_2X_3X_4X_5X_6X_7PX_8X_9QX_{10}$(서열번호: 142)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서,

[0017] X_1은 E, R, S 또는 K이고,

[0018] X_2는 D 또는 G이고,

[0019] X_3은 N 또는 H이고,

[0020] X_4는 T 또는 S이고,

[0021] X_5는 K 또는 H이고,

[0022] X_6은 Y 또는 F이고,

[0023] X_7은 D 또는 A이고,

[0024] X_8은 K 또는 R이고,

[0025] X_9는 F 또는 L이고, 그리고

[0026] X_{10}은 G 또는 D임;

[0027] (c) CDRH3은 $YX_1X_2X_3YX_4VGGX_5DY$(서열번호: 144)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서,

[0028] X_1은 Y, F, 또는 S이고,

[0029] X_2는 Y 또는 D이고,

[0030] X_3은 K 또는 R이고,

[0031] X_4는 D 또는 E이고, 그리고

[0032] X_5는 F 또는 C임;

[0033] (d) CDRL1은 SVSSX$_1$ISSSX$_2$LX$_3$(서열번호: 147)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서,

[0034] X_1은 S 또는 G이고,

[0035] X_2는 N 또는 T이고, 그리고

[0036] X_3은 H 또는 Y임;

[0037] (e) CDRL2는 GTSNLAS(서열번호: 104)의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0038] (f) CDRL3은 QQWX$_1$X$_2$YPX$_3$T(서열번호: 149)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서,

[0039] X_1은 S, N, 또는 R이고,

[0040] X_2는 S, T 또는 R이고, 그리고

[0041] X_3은 F, L, H, 또는 W이다.

[0042] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 상보성 결정 영역 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 상기 식 중,

[0043] (a) CDRH1은 DX$_1$YX$_2$X$_3$(서열번호: 140)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서,

[0044] X_1은 T 또는 N이고,

[0045] X_2는 I 또는 M이고, 그리고

[0046] X_3은 H, Y 또는 D임;

[0047] (b) CDRH2는 X$_1$IDPANX$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$PX$_8$X$_9$QX$_{10}$(서열번호: 142)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서,

[0048] X_1은 E, R, S, 또는 K이고,

[0049] X_2는 D 또는 G이고,

[0050] X_3은 N 또는 H이고,

[0051] X_4는 T 또는 S이고,

[0052] X_5은 K 또는 H이고,

[0053] X_6은 Y 또는 F이고,

[0054] X_7은 D 또는 A이고,

[0055] X_8은 K 또는 R이고,

[0056] X_9는 F 또는 L이고, 그리고

[0057] X_{10}은 G 또는 D임;

[0058] (c) CDRH3은 $YX_1X_2X_3YX_4VGGX_5DY$(서열번호: 144)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서,

[0059] X_1은 Y, F, 또는 S이고,

[0060] X_2는 Y 또는 D이고,

[0061] X_3은 K 또는 R이고,

[0062] X_4는 D 또는 E이고, 그리고

[0063] X_5는 F 또는 C임;

[0064] (d) CDRL1은 $SVSSX_1ISSSX_2LX_3$(서열번호: 147)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서,

[0065] X_1은 S 또는 G이고,

[0066] X_2는 N 또는 T이고, 그리고

[0067] X_3은 H 또는 Y임;

[0068] (e) CDRL2는 GTSNLAS(서열번호: 104)의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0069] (f) CDRL3은 $QQWX_1X_2YPX_3T$(서열번호: 149)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서,

[0070] X_1은 S, N, 또는 R이고,

[0071] X_2는 S, T 또는 R이고, 그리고

[0072] X_3은 F, L, H, 또는 W이다.

[0073] 특정 구현예에서, CDRH1은 $DX_1YX_2X_3$(서열번호: 141)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: X_1은 T 또는 N이고; X_2는 I 또는 M이고; 그리고 X_3은 H 또는 Y이다. 특정 구현예에서, CDRH2는 $X_1IDPANX_2X_3X_4KX_5X_6PX_7FQX_8$(서열번호: 143)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: X_1은 E, R, 또는 S이고; X_2는 D 또는 G이고; X_3은 N 또는 H이고; X_4는 T 또는 S이고; X_5는 Y 또는 F이고; X_6은 D 또는 A이고; X_7은 K 또는 R이고; 그리고 X_8은 G 또는 D이다. 특정 구현예에서, CDRH3은 $YX_1X_2X_3YDVGGX_4DY$(서열번호: 145)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 X_1은 Y, F, 또는 S이고; X_2는 Y 또는 D이고; X_3은 K 또는 R이고; 그리고 X_4는 F 또는 C이다. 특정 구현예에서, CDRH3은 $YYYX_1YX_2VGGFDY$(서열번호: 146)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: X_1은 K 또는 R이고; 그리고 X_2는 D 또는 E이다. 특정 구현예에서, CDRL1은 $SVSSSISSSNLX_1$(서열번호: 148)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 X_1은 H 또는 Y이다. 특정 구현예에서, CDRL3은 $QQWX_1SYPX_2T$(서열번호: 150)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: X_1은 S, N, 또는 R이고; 그리고 X_2는 F, L, 또는 H이다.

[0074] 특정 구현예에서:

[0075] (a) CDRH1은 DTYIH(서열번호: 79)의 아미노산 서열을 포함하고;

[0076] (b) CDRH2는 EIDPANDNTKYDPKFQG(서열번호: 90)의 아미노산 서열을 포함하고;

[0077] (c) CDRH3은 $YYYX_1YX_2VGGFDY$(서열번호: 146)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, X_1은 K 또는 R이고; 그리고 X_2는 D 또는 E이고;

[0078] (d) CDRL1은 SVSSSISSSNLH(서열번호: 100)의 아미노산 서열을 포함하고;

[0079] (e) CDRL2는 GTSNLAS(서열번호: 104)의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

[0080] (f) CDRL3은 QQWSSYPFT(서열번호: 105)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0081] 특정 구현예에서, CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열번호: 79, 90 및 98에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65 또는 220의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65 또는 220의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 220의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 220의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 226의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0082] 특정 구현예에서, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열번호: 100, 104 및 105에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73 또는 221의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73 또는 221의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 221의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0083] 특정 구현예에서, CDRH1은 서열번호: 78~82로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, CDRH2는 서열번호: 83~93으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, CDRH3은 서열번호: 94~99로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, CDRL1은 서열번호: 100~103으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, CDRL3은 서열번호: 105~112로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0084] 특정 구현예에서, CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 각각 서열번호: 78, 83, 및 94; 78, 85, 및 95; 78, 86, 및 96; 78, 86, 및 97; 78, 91, 및 94; 78, 92, 및 96; 79, 84, 및 95; 79, 88, 및 95; 79, 89, 및 95; 79, 90, 및 95; 79, 90, 및 98; 79, 90, 및 99; 80, 85, 및 96; 81, 87, 및 96; 또는, 82, 93, 및 95에 제시된 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함한다.

[0085] 특정 구현예에서, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열번호: 100, 104, 및 105; 100, 104, 및 106; 100, 104, 및 107; 100, 104, 및 109; 100, 104, 및 110; 101, 104, 및 108; 102, 104, 및 105; 102, 104, 및 112; 또는, 103, 104, 및 111에 제시된 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함한다.

[0086] 특정 구현예에서, CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열번호: 78, 83, 94, 100, 104, 및 105; 78, 85, 95, 100, 104, 및 105; 78, 86, 96, 100, 104, 및 105; 78, 86, 96, 100, 104, 및 109; 78, 86, 96, 100, 104, 및 110; 78, 86, 96, 101, 104, 및 108; 78, 86, 96, 103, 104, 및 111; 78, 86, 97, 102, 104, 및 112; 78, 91, 94, 100, 104, 및 107; 78, 92, 96, 100, 104, 및 105; 78, 92, 96, 100, 104, 및 109; 79, 84, 95, 100, 104, 및 105; 79, 84, 95, 100, 104, 및 106; 79, 84, 95, 102, 104, 및 105; 79, 88, 95, 100, 104, 및 105; 79, 89, 95, 100, 104, 및 105; 79, 90, 95, 100, 104, 및 105; 79, 90, 98, 100, 104, 및 105; 79, 90, 99, 100, 104, 및 105; 80, 85, 96, 100, 104, 및 105; 81, 87, 96, 100, 104, 및 105; 81, 87, 96, 100, 104, 및 107; 또는, 82, 93, 95, 100, 104, 및 105에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0087] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 상보성 결정 영역 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열번호: 79, 90, 95, 100, 104 및 105에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0088] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 상보성 결정 영역 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열번호: 79, 90, 95, 100, 104 및 105에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0089] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 상보성 결정 영역 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열번호: 79, 90, 98, 100, 104, 및 105에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0090] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 상보성

결정 영역 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 각각 서열번호: 79, 90, 98, 100, 104 및 105에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0091] 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65 또는 220의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65 또는 220의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 220의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 226의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0092] 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73 또는 221의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73 또는 221의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 221의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0093] 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65 또는 220의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73 또는 221의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65 또는 220의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73 또는 221의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 220의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73 또는 221의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함한다.

[0094] 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 65 또는 220의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 73 또는 221의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 73 또는 221의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0095] 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 73 또는 221의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 65 또는 220의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 65 또는 220의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0096] 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 151 또는 222의 중쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 151 또는 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 218 또는 223의 중쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 218 또는 223의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 56~72 및 220으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 56~72 및 220으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 220의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 168~186 및 225~227로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 유래된 프레임워크 영역을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 유전자에 의해 코딩되는 아미노산 서열이거나 또는 이로부터 유래된 중쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하며, 상기 아미노산 서열은 IGHV1-46*01(서열번호: 153), IGHV1-69-2*01(서열번호: 154), IGHV1-3*01(서열번호:

155), IGHV1-24*01(서열번호: 156), IGHV1-2*01(서열번호: 157), IGHV1-45*01(서열번호: 158), 및 IGHV1-18*01(서열번호: 159)로부터 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 항체는 아미노산 서열 IGHV1-46*01(서열번호: 153)로부터 유래된 중쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하며, 상기 아미노산 서열 IGHV1-46*01(서열번호: 153)에서 적어도 하나의 아미노산은 상응하는 비-인간 중쇄 가변 프레임워크 영역내 유사한 위치의 아미노산으로 치환된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 4, 5, 12, 23, 27, 28, 29, 30, 48, 69, 71, 75, 76, 80, 81, 및 94로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 위치에 있으며, 상기 아미노산 위치는 카밧 넘버링 시스템에 따라 표시된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 4M, 5K, 12V, 23T, 27F, 28N, 29I, 30K, 48I, 69I, 71A, 75S, 76N, 80L, 81Q, 및 94T로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 위치에 있으며, 상기 아미노산 치환의 위치는 카밧 넘버링 시스템에 따라 표시된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 4, 27, 28, 29, 30, 69, 71, 및 94로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 위치에 있으며, 상기 아미노산 위치는 카밧 넘버링 시스템에 따라 표시된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 4M, 27F, 28N, 29I, 30K, 69I, 71A, 및 94T로 구성된 군으로부터 선택되며, 상기 아미노산 치환의 위치는 카밧 넘버링 시스템에 따라 표시된다.

[0097] 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 152 또는 224의 경쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 152 또는 224의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 73~77 및 221로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73~77 및 221로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 221의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 187~191로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 유래된 프레임워크 영역을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열이거나 또는 이로부터 유래된 경쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하며, 상기 아미노산 서열은 IGKV3-20*01(서열번호: 160), IGKV3D-15*01(서열번호: 161), IGKV3-15*01(서열번호: 161), IGKV3D-20*01(서열번호: 162), IGKV3D-7*01(서열번호: 163), IGKV1-9*01(서열번호: 164), 및 IGKV3-11*01(서열번호: 165)로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 항체는 아미노산 서열 IGKV3-20*01(서열번호: 160)로부터의 경쇄 가변 프레임워크 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 아미노산 서열 IGKV3-20*01(서열번호: 160)에서 유래된 경쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하며, 상기 아미노산 서열 IGKV3-20*01(서열번호: 160)에서 적어도 하나의 아미노산은 상응하는 비-인간 경쇄 가변 프레임워크 영역내 유사한 위치의 아미노산으로 치환된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 3, 22, 36, 43, 47, 58, 70 및 71로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 위치에 존재하며, 상기 아미노산 위치는 카밧 넘버링 시스템에 따라 표시된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 3L, 22T, 36F, 43S, 47W, 58V, 70S, 및 71Y로 구성된 군으로부터 선택되며, 상기 아미노산 치환의 위치는 카밧 넘버링 시스템에 따라 표시된다.

[0098] 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 56~72 및 220으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 220의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 168~186 및 225~227로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 168의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 226의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 227의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 170의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0099] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 56~72 및 220으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 220의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 168~186 및 225~227로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 168의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 226의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서,

항체는 서열번호: 227의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 170의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0100] 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 73~77 및 221로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 221의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 187~191 및 228로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0101] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 73~77 및 221로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 221의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 187~191 및 228로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0102] 또 다른 양태에서, 본 발명은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열번호: 56 및 73; 56 및 74; 56 및 75; 56 및 76; 56 및 77; 57 및 73; 57 및 74; 57 및 75; 57 및 76; 57 및 77; 58 및 73; 58 및 74; 58 및 75; 58 및 76; 58 및 77; 59 및 73; 59 및 74; 59 및 75; 59 및 76; 59 및 77; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 60 및 76; 60 및 77; 61 및 77; 62 및 77; 63 및 73; 64 및 73; 65 및 73; 220 및 73; 65 및 221; 220 및 221; 66 및 73; 67 및 73; 68 및 73; 69 및 73; 70 및 73; 71 및 73; 또는 72 및 73에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열번호: 65 및 73에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열번호: 220 및 73; 65 및 221; 또는 220 및 221에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0103] 또 다른 양태에서, 본 발명은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 56 및 73; 56 및 74; 56 및 75; 56 및 76; 56 및 77; 57 및 73; 57 및 74; 57 및 75; 57 및 76; 57 및 77; 58 및 73; 58 및 74; 58 및 75; 58 및 76; 58 및 77; 59 및 73; 59 및 74; 59 및 75; 59 및 76; 59 및 77; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 60 및 76; 60 및 77; 61 및 77; 62 및 77; 63 및 73; 64 및 73; 65 및 73; 220 및 73; 65 및 221; 220 및 221; 66 및 73; 67 및 73; 68 및 73; 69 및 73; 70 및 73; 71 및 73; 또는 72 및 73에 제시된 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 65 및 73에 제시된 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 220 및 73; 65 및 221; 또는 220 및 221에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0104] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열번호: 56 및 73; 56 및 74; 56 및 75; 56 및 76; 56 및 77; 57 및 73; 57 및 74; 57 및 75; 57 및 76; 57 및 77; 58 및 73; 58 및 74; 58 및 75; 58 및 76; 58 및 77; 59 및 73; 59 및 74; 59 및 75; 59 및 76; 59 및 77; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 60 및 76; 60 및 77; 61 및 77; 62 및 77; 63 및 73; 64 및 73; 65 및 73; 220 및 73; 65 및 221; 220 및 221; 66 및 73; 67 및 73; 68 및 73; 69 및 73; 70 및 73; 71 및 73; 또는 72 및 73에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열번호: 65 및 73에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역은 각각 서열번호: 220 및 73; 65 및 221; 또는 220 및 221에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0105] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 56 및 73; 56 및 74; 56 및 75; 56 및 76; 56 및 77; 57 및 73; 57 및 74; 57 및 75; 57 및 76; 57 및 77; 58 및 73; 58 및 74; 58 및 75; 58 및 76; 58 및 77; 59 및 73; 59 및 74; 59 및 75; 59 및 76; 59 및 77; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 60 및 76; 60 및 77; 61 및 77; 62 및 77; 63 및 73; 64 및 73; 65 및 73; 220 및 73; 65 및 221; 220 및 221; 66 및 73; 67 및 73; 68 및 73; 69 및 73; 70 및 73; 71

및 73; 또는 72 및 73에 제시된 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 65 및 73에 제시된 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 220 및 73; 65 및 221; 또는 220 및 221에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0106] 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 Q이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 파이로글루타메이트이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 221에서 X는 E이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 221에서 X는 파이로글루타메이트이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 Q이고, 서열번호: 221에서 X는 E이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 Q이고, 서열번호: 221에서 X는 파이로글루타메이트이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 221에서 X는 E이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 221에서 X는 파이로글루타메이트이다.

[0107] 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 168 또는 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 187 또는 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0108] 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 168의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0109] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 168 또는 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 187 또는 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0110] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 168의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다 .

[0111] 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 169 또는 226의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 187 또는 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0112] 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0113] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 169 또는 226의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열번호: 187 또는 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0114] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0115] 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 170 또는 227의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 187 또는 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0116] 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 170의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0117] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 170 또는 227의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 187 또는 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0118] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 170의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0119] 또 다른 양태에서, 본 발명은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 168 또는 225에 제시된 아미노산 서열로 구성되며, 그리고 상기 경쇄의 아미노산 서열은

서열번호: 187 또는 228에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0120] 또 다른 양태에서, 본 발명은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 168 및 187에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0121] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 168 또는 225에 제시된 아미노산 서열로 구성되고, 그리고 상기 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 187 또는 228에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0122] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 168 및 187에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0123] 또 다른 양태에서, 본 발명은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 169 또는 226에 제시된 아미노산 서열로 구성되며, 상기 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 187 또는 228에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0124] 또 다른 양태에서, 본 발명은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 169 및 187에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0125] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 169 또는 226에 제시된 아미노산 서열로 구성되고, 상기 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 187 또는 228에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0126] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 169 및 187에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0127] 또 다른 양태에서, 본 발명은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 170 또는 227에 제시된 아미노산 서열로 구성되며, 상기 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 187 또는 228에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0128] 또 다른 양태에서, 본 발명은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 170 및 187에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0129] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 170 또는 227에 제시된 아미노산 서열로 구성되고, 상기 경쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 187 또는 228에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0130] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 170 및 187에 제시된 아미노산 서열로 구성된다.

[0131] 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 Q이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 파이로글루타메이트이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 Q이고, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 Q이고, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다.

[0132] 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 Q이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 파이로글루타메이트이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 Q이고, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 해당하는

경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 Q이고, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다.

[0133] 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 227에서 X는 Q이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 227에서 X는 파이로글루타메이트이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 227에서 X는 Q이고, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 227에서 X는 Q이고, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 227에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 해당하는 경우 상기 양태들 중 임의의 하나의 특정 구현예에서, 서열번호: 227에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다.

[0134] 특정 구현예에서, 항체는 인간 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 IgG_1이다. 특정 구현예에서, IgG_1의 아미노산 서열은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, N297A 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, IgG_1의 아미노산 서열은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, N297Q 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, IgG_1은 탈푸고실화된 IgG_1이다. 특정 구현예에서, 중쇄 불변 영역은 IgG_4이다. 특정 구현예에서, IgG_4의 아미노산 서열은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, S228P 돌연변이를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0135] 특정 구현예에서, 항체는 인간 IgGκ 및 IgGλ로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 불변 영역은 IgGκ이다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 198의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 219의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄 불변 영역은 IgGλ이다.

[0136] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 대한 결합에 대해 본 명세서에 개시된 바와 같은 항체와 교차-경쟁하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 대한 결합에 대해 각각 서열번호: 15 및 16에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체와 교차-경쟁하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 인간 LAG-3에 대한 결합에 대해 각각 서열번호: 65 및 73; 220 및 73; 65 및 221; 또는 220 및 221에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체와 교차-경쟁하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0137] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 항체와 동일한 인간 LAG-3 에피토프에 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 각각 서열번호: 15 및 16에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체와 동일한 인간 LAG-3 에피토프에 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 각각 서열번호: 65 및 73; 220 및 73; 65 및 221; 또는 220 및 221에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체와 동일한 인간 LAG-3 에피토프에 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0138] 다른 양태에서, 본 발명은 인간 LAG-3의 에피토프에 결합하는, *예를 들어*, 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 216의 아미노산 서열로 구성된 인간 LAG-3의 영역 내에 위치한 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 215의 아미노산 서열로 구성된 인간 LAG-3의 영역 내에 위치한 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 214의 아미노산 서열로 구성된 인간 LAG-3의 영역 내에 위치한 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 213의 아미노산 서열로 구성된 인간 LAG-3의 영역 내에 위치한 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 212의 아미노산 서열로 구성된 인간 LAG-3의 영역 내에 위치한 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 211의 아미노산 서열로 구성된 인간 LAG-3의 영역 내에 위치한 에피토프에 결합한다.

[0139] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 임의의 항체와 동일한 인간 LAG-3 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 216의 아미노산 서열로 구성된 인간 LAG-

3의 영역 내에 위치한 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 215의 아미노산 서열로 구성된 인간 LAG-3의 영역 내에 위치한 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 214의 아미노산 서열로 구성된 인간 LAG-3의 영역 내에 위치한 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 213의 아미노산 서열로 구성된 인간 LAG-3의 영역 내에 위치한 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 212의 아미노산 서열로 구성된 인간 LAG-3의 영역 내에 위치한 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 211의 아미노산 서열로 구성된 인간 LAG-3의 영역 내에 위치한 에피토프에 결합한다.

[0140] 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 인간 LAG-3 단백질 또는 이의 단편에 결합될 때, 수소/중수소 검정에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 부재하에 서열번호: 216에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환과 관련하여 서열번호: 216에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환을 감소시키는 항체를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 인간 LAG-3 단백질 또는 이의 단편에 결합될 때, 수소/중수소 검정에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 부재하에 서열번호: 215에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환과 관련하여 서열번호: 215에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환을 감소시키는 항체를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 인간 LAG-3 단백질 또는 이의 단편에 결합될 때, 수소/중수소 검정에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 부재하에 서열번호: 214에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환과 관련하여 서열번호: 214에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환을 감소시키는 항체를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 인간 LAG-3 단백질 또는 이의 단편에 결합될 때, 수소/중수소 검정에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 부재하에 서열번호: 213에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환과 관련하여 서열번호: 213에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환을 감소시키는 항체를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 인간 LAG-3 단백질 또는 이의 단편에 결합될 때, 수소/중수소 검정에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 부재하에 서열번호: 212에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환과 관련하여 서열번호: 212에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환을 감소시키는 항체를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 인간 LAG-3 단백질 또는 이의 단편에 결합될 때, 수소/중수소 검정에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 부재하에 서열번호: 211에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환과 관련하여 서열번호: 211에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환을 감소시키는 항체를 제공한다. 일부 구현예에서, 수소/중수소 교환의 감소는 예를 들어 본 명세서에서 실시예에 기재된 바와 같이 수소-중수소 교환(HDX)을 사용하여 측정된다.

[0141] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 임의의 항체와 동일한 인간 LAG-3 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 인간 LAG-3 단백질 또는 이의 단편에 결합될 때, 수소/중수소 검정에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 부재하에 서열번호: 216에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환과 관련하여 서열번호: 216에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환을 감소시킨다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 인간 LAG-3 단백질 또는 이의 단편에 결합될 때, 수소/중수소 검정에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 부재하에 서열번호: 215에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환과 관련하여 서열번호: 215에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환을 감소시킨다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 인간 LAG-3 단백질 또는 이의 단편에 결합될 때, 수소/중수소 검정에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 부재하에 서열번호: 214에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환과 관련하여 서열번호: 214에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환을 감소시킨다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 인간 LAG-3 단백질 또는 이의 단편에 결합될 때, 수소/중수소 검정에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 부재하에 서열번호: 213에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환과 관련하여 서열번호: 213에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환을 감소시킨다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 인간 LAG-3 단백질 또는 이의 단편에 결합될 때, 수소/중수소 검정에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 부재하에 서열번호: 212에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환과 관련하여 서열번호: 212에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환을 감소시킨다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 인간 LAG-3 단백질 또는 이의 단편에 결합될 때, 수소/중수소 검정에 의해 결정된 바와 같이, 항체의 부재하에 서열번호: 211에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환과 관련하여 서열번호: 211에 제시된 아미노산 서열로 구성된 영역에서 수소/중수소 교환을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 수소/중수소 교환의 감소는 예를 들어 본 명세서에서 실시예에 기재된 바와 같이 수소-중수소 교환(HDX)

을 사용하여 측정된다.

[0142] 특정 구현예에서, 항체는 인간화된 항체이다. 특정 구현예에서, 항체는 쥣과 항체이다. 특정 구현예에서, 항체는 키메라성 항체이다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 LAG-3에 길항적이다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 LAG-3의 활성을 불활성화, 감소 또는 억제한다. 특정 구현예에서, 항체는 MHC 부류 II에 대한 인간 LAG-3의 결합을 억제한다. 특정 구현예에서, 항체는 포도상구균 장독소 A(SEA)로 자극된 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에 의한 IL-2 생산을 유도한다. 특정 구현예에서, 항체는 항-CD3 및 항-CD28 항체로 자극된 종양 침윤성 림프구(TIL)에 의한 TNFα 생산을 유도한다.

[0143] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포독성제에 접합된, 본 명세서에 기재된 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0144] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포증식억제제에 접합된, 본 명세서에 기재된 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0145] 또 다른 양태에서, 본 발명은 독소에 접합된, 본 명세서에 기재된 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0146] 또 다른 양태에서, 본 발명은 방사선핵종에 접합된, 본 명세서에 기재된 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0147] 또 다른 양태에서, 본 발명은 검출가능한 표지에 접합된, 본 명세서에 기재된 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0148] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 바와 같은 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 중쇄 가변 영역의 N-말단 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트이다(예를 들어, 중쇄 가변 영역의 N-말단 E 또는 Q 잔기의 유리 아미노기의 번역후 고리화의 결과로서). 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 바와 같은 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 중쇄의 N-말단 아미노산 잔기가 파이로글루타메이트이다(예를 들어, 중쇄의 N-말단 E 또는 Q 잔기의 유리 아미노기의 번역후 고리화의 결과로서).

[0149] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 바와 같은 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 상기 경쇄 가변 영역의 N-말단 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트이다(예를 들어, 경쇄 가변 영역의 N-말단 E 또는 Q 잔기의 유리 아미노기의 번역후 고리화의 결과로서). 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 바와 같은 항체 또는 단리된 항체를 제공하며, 경쇄의 N-말단 아미노산 잔기가 파이로글루타메이트이다(예를 들어, 경쇄의 N-말단 E 또는 Q 잔기의 유리 아미노기의 번역후 고리화의 결과로서).

[0150] 또 다른 양태에서, 본 발명은 중쇄가 비당화된 본 명세서에 개시된 항체 또는 단리된 항체를 제공한다.

[0151] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 바와 같은 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0152] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 바와 같은 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 단리된 폴리뉴클레오타이드를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 재조합 숙주세포를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 벡터를 포함하는 재조합 숙주세포를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 바와 같은 항체를 생산하는 방법으로서, 폴리뉴클레오타이드가 발현되고 항체가 생산되도록 숙주세포를 배양하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 방법은 *시험관내* 방법이다.

[0153] 일 구현예에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 약제학적 조성물, 또는 본 발명의 폴리뉴클레오타이드, 또는 본 발명의 벡터, 또는 본 발명의 재조합 숙주세포에 관한 것이다.

[0154] 일 구현예에서, 본 발명은 진단으로서 사용하기 위한, 본 발명의 항체, 또는 본 발명의 약제학적 조성물, 또는 본 발명의 폴리뉴클레오타이드, 또는 본 발명의 벡터, 또는 본 발명의 재조합 숙주세포에 관한 것이다.

[0155] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체내 항원에 반응하여 T 세포 활성화를 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 바와 같은 유효량의 항체 또는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 바와 같은 유효량의 항체 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 전술한 방법의 특정 구현예에서, 항체 또는 약제학적 조성물은 피하로 투여된다. 전술한 방법의 특정 구현예에서, 항체 또는 약제학적 조성물은 정맥내로 투여된다. 전술한 방법의 특정 구현예에서, 항체 또는 약제학적 조성물은 종양내로 투여된다. 전술한 방법의 특정 구현예에서, 항체 또는 약제학적 조성물은 종양 배수 림프절로 전달된다. 전술한 방법의 특정 구현예에서, 항체 또는 약제학적 조성물은 동맥내로 투여된다. 전술한 방법의 특정 구현예에서, 항

체 또는 약제학적 조성물은 비강내로 투여된다.

[0156] 일 양태에서, 본 발명은 항원에 반응하여 T 세포 활성화를 증가시키는 방법에 사용하기 위한, 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0157] 일 양태에서, 본 발명은 대상체내 항원에 반응하여 T 세포 활성화를 증가시키는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물에 관한 것이다 .

[0158] 일 양태에서, 본 발명은 대상체내 항원에 반응하여 T 세포 활성화를 증가시키는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 상기 방법은 유효량의 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0159] 일 양태에서, 본 발명은 암 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0160] 일 양태에서, 본 발명은 대상체의 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0161] 일 양태에서, 본 발명은 대상체의 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 상기 방법은 유효량의 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0162] 본 발명의 용도를 위한 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물의 일 구현예에서, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물은 피하로 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 용도를 위한 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물의 일 구현예에서, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물은 종양내로 또는 동맥내로 투여된다. 본 발명의 용도를 위한 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물의 일 구현예에서, 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물은 비강내로 투여된다.

[0163] 특정 구현예에서, 상기 방법은 추가의 치료제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 따라서, 본 발명의 용도를 위한 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물의 일 구현예에서, 상기 방법은 추가의 치료제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0164] 일 양태에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, (a) 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물 및 (b) 추가의 치료제에 관한 것이다.

[0165] 일 양태에서, 본 발명은 암 치료 방법에 사용하기 위한, (a) 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물 및 (b) 추가의 치료제에 관한 것이다.

[0166] 일 양태에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물 및 (b) 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 키트 또는 키트 부품에 관한 것이다.

[0167] 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 화학치료제이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 방사선 요법제이다.

[0168] 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 체크포인트 표적 치료제이다. 특정 구현예에서, 체크포인트 표적 치료제는 길항제 항-PD-1 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-TIM-3 항체, 길항제 항-LAG-3 항체, 길항제 항-CEACAM1 항체, 효능제 항-GITR 항체, 효능제 항-OX40 항체, 길항제 항-TIGIT 항체, 효능제 항-CD137 항체, 길항제 항-VISTA 항체, 길항제 항-CD73 항체, 및 길항제 항-CD96 항체로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 항-PD-1 항체이다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 항-PD-L1 항체이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 항-CTLA-4 항체이다.

[0169] 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 소분자를 포함한다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 PD-1 경로의 소분자 억제제이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 PD-1 또는 PD-L1의 소분자 억제제이다.

[0170] 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 인돌아민-2,3-디옥시게나제(IDO)의 억제제이다. 특정 구현예에서, 억제제는

에파카도스타트(epacadostat), BMS-986205(F001287로도 공지되어 있음, WO2016/073770의 실시예 19 참조, 그 전체가 본원에 참고로 포함됨), 인독시모드(indoximod) 및 NLG919로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 억제제는 에파카도스타트이다. 특정 구현예에서, 억제제는 BMS-986205이다. 특정 구현예에서, 억제제는 인독시모드이다. 특정 구현예에서, 억제제는 NLG919이다.

[0171] 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 ARG, LSD1, CD112, CD112R 또는 VEGF의 억제제이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 인터페론 유전자 자극인자(STING) 효능제이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 CD80-Fc 단백질이다.

[0172] 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 백신이다. 특정 구현예에서, 백신은 항원성 펩타이드와 복합체화된 열충격 단백질을 포함하는 열충격 단백질 펩타이드 복합체(HSPPC)를 포함한다. 특정 구현예에서, 열충격 단백질은 hsc70이고 종양-관련된 항원성 펩타이드와 복합체화된다. 특정 구현예에서, 열충격 단백질은 gp96 단백질이고, 종양-관련된 항원성 펩타이드와 복합체화되고, HSPPC는 대상체로부터 수득된 종양으로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 열충격 단백질은 gp96 단백질이고 종양-관련된 항원성 펩타이드와 복합체화되고, HSPPC는 대상체로부터 수득된 종양으로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 TCR을 포함한다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 가용성 TCR이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 TCR을 발현하는 세포이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 키메라성 항원 수용체를 발현하는 세포이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 펩타이드-MHC 복합체에 특이적으로 결합하는 항체이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 아쥬반트이다. 일 양태에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물, 및 (b) 약제로 사용하기 위한, 예를 들어, 암 치료방법에 사용하기 위한, 백신으로서, 선택적으로, 상기 백신은 항원성 펩타이드와 복합체화된 열충격 단백질을 포함하는 열충격 단백질 펩타이드 복합체(HSPPC)를 포함하는, 백신에 관한 것이다. 일 양태에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 항체, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 재조합 숙주세포 및/또는 약제학적 조성물 및 (b) 백신을 포함하는 약제학적 조성물, 키트 또는 키트 부품에 관한 것으로서, 상기 백신은 항원성 펩타이드와 복합체화된 열충격 단백질을 포함하는 열충격 단백질 펩타이드 복합체(HSPPC)를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0173] **5. 도면의 간단한 설명**

도 1a, 1b 및 1c는 유세포측정에 의해 측정된 바와 같은, 야생형 Jurkat 세포 또는 인간 LAG-3을 발현하도록 조작된 Jurkat 세포에 대한 항-LAG-3 Fab의 결합을 나타내는 히스토그램 세트이다. 이 연구에서 시험된 항-LAG-3 Fab는 P01A12, P01C09, P05E01, P13A04, P13A06, P13B01, P13B02, P13B03, P13B11, P13C06, P13C08, P13C10, P13D04, P13D05, P13E02, P13F01, P13F02, P13F06, P13F09, P13G01, P13G04, P13G05, P13H05, P14A04, P14B07, P14C04, P14F01, P14F06, P14G01, P14G03, P15B06, P15C02, P15E06, P15F06, P15G05, P16D04, 및 P16H05를 포함한다.

도 2a 및 2b는 Raji 세포를 발현하는 MHC 부류 II에 대한 가교결합된 재조합 LAG-3-6His의 결합을 차단하기 위해 LAG-3에 특이적이지 않은 항-LAG-3 Fab 또는 음성 대조군 Fab의 능력을 시험하는 검정으로부터의 결과를 보여주는 그래프이다. 도 2a는 음성 대조군 Fab 또는 항-LAG-3 Fab P13B02, P13C08, P13C10, P13E02, P13F02, P01A12, P13B01, P05E01, 또는 P01C09에 의해 매개되는 차단 백분율을 나타내는 막대 그래프이다. 도 2b는 항-LAG-3 Fab P01A12, P13A06, P13B01, P13B02, P13C06, P13C08, P13C10, P13E02, 또는 P14C04, 또는 음성 대조군 Fab의 용량 적정의 존재하에 LAG-3 결합의 백분율을 나타내는 선 그래프이다.

도 3은 도 2b에 나타낸 것과 유사한 선 그래프로서, LAG-3 결합의 백분율이 전장 키메라성 항-LAG-3 항체 P13A06, P13B01, P13B02, P13C06, P13C08, 또는 P13E02, 또는 아이소타입 대조군 항체의 용량 적정에 대해 도시된다.

도 4는 임의의 항체의 부재하에, 또는 아이소타입 대조군 항체 또는 키메라성 항-LAG-3 항체 P13B02의 존재하에, 스타필로코쿠스 장독소 A(SEA) 자극시 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMCs)에서 IL-2의 생산을 나타내는 그래프이다.

도 5a 및 5b는 상응하는 쥣과 서열 및 인간 생식계열 서열을 갖는 인간화된 가변 영역의 서열 정렬이다. 도 5a는 인간화된 중쇄 가변 영역 H0-H4(각각, 서열번호: 56~60), 쥣과 항체 P13B02 중쇄 가변 영역(서열번호: 15) 및 인간 생식계열 서열 IGHV1-46*01(서열번호: 153) 및 IGHJ1*01(서열번호: 200)을 대조하는 서열 정렬이다. 도 5b는 인간화된 경쇄 가변 영역 L0-L4(각각, 서열번호: 73~77), 쥣과 항체 P13B02 경쇄 가변 영역(서열번호: 16) 및 인간 생식계열 서열 IGKV3-20*01(서열번호: 160) 및 IGKJ1*01(서열번호: 201)을 대조하는 서열 정렬이다. 도

트는 H0(도 5a) 또는 L0(도 5b)의 상응하는 잔기와 동일한 잔기를 나타낸다. 대시는 H0(도 5a) 또는 L0(도 5b)에 비해 아미노산 잔기의 부족을 나타낸다.

도 6a 및 6b는 유세포측정으로 측정된 바와 같이, 스타필로코쿠스 장독소 A(SEA)에 의해 활성화된 인간 T 세포에 대한 항-LAG-3 항체의 결합을 나타내는 그래프이다. 도 6a는 키메라성 항체 P13B02(IgG_1), 및 인간화된 항체 P13B02-06(IgG_1), P13B02-07(IgG_1), P13B02-16(IgG_1), P13B02-25(IgG_1), P13B02-26(IgG_1), P13B02-27(IgG_1), P13B02-30(IgG_1 G1m17 N297A), 및 P13B02-30(IgG_4)를 시험하는 히스토그램의 세트이다. 도 6b는 활성화된 원발성 인간 CD4+ T 세포에 대한 항-LAG-3 항체 P13B02-16(IgG_1) 또는 아이소타입 대조군 항체의 결합을 나타내는 그래프이다. 중앙 형광 강도(MFI) 값은 항체 농도에 대해 플롯팅된다.

도 7a 및 7b는 도 2b에 도시된 것과 유사한 선 그래프로서, LAG-3 결합의 백분율은 아이소타입 대조군 항체, 키메라성 항체 P13B02(IgG1), 인간화된 항체 P13B02-06(IgG_1), P13B02-07 (IgG_1), P13B02-16 (IgG_1), P13B02-26(IgG_1), 또는 P13B02-27(IgG_1)(도 7a) 또는 인간화된 항체 P13B02-30(IgG_1 G1m17 N297A)(도 7b)의 상이한 용량에 대하여 플롯팅된다.

도 8a 및 8b는 스타필로코쿠스 장독소 A(SEA) 자극시 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMCs)에서 항-LAG-3 항체 또는 아이소타입 대조군 항체에 의해 유도된 IL-2의 생산을 나타내는 그래프이다. 도 8a에서, 시험된 항-LAG-3 항체는 P13B02-30(IgG_1)이다. 도 8b에서, 항-LAG-3 항체 P13B02-16(IgG_1) 또는 아이소타입 대조군 항체를 항-PD-1 항체 펨브롤리주맙(Pembro) 또는 니볼루맙(Nivo), 항 PD-L1 항체 #1, #2 또는 #3, 또는 항-CTLA-4 항체 이필리무맙(Ipi)의 존재 또는 부재하에 시험하였다.

도 9a 및 9b는 항-LAG-3 항체 P13B02-30(IgG_1 G1m3 N297A) 또는 아이소타입 대조군 항체에 의해 단독으로 또는 항-PD-1 항체 펨브롤리주맙(Pembro)과 조합하여, 유도된 원발성 종양 침윤 림프구(TIL)의 TNFα 생산을 나타내는 그래프이다. TIL은 신장 세포 암종(도 9a) 또는 결장직장암(도 9b) 종양으로부터 단리되고, 항-CD3/CD28 마이크로비드로 활성화되었다.

도 10a 및 10b는 LAG-3-매개된 세포 억제 검정에서 항-LAG-3 항체 P13B02-30(IgG_1 G1m3 N297A)이 T 세포 활성화를 향상시킨 것을 나타내는 그래프이다. Jurkat-NFAT-루시퍼라제-LAG-3 세포를 항-LAG-3 항체(검정색 점) 또는 아이소타입 대조군 항체(백색 점), 고정된 농도의 Raji 세포, 및 고정된 농도의 포도상구균 장독소 E(참고) 펩타이드 중 어느 하나의 6중 용량 적정의 존재하에 배양하였다. 제1 실험에서, 0.2~50 μg/mL 사이의 항체 농도를 시험하였다(도 10a). 제2 실험에서, 0.1~100 μg/mL 사이의 항체 농도를 시험하였다(도 10b). RLU = 루시퍼라제 리포터의 상대적 광 단위.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0174] **6. 상세한 설명**

[0175] 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고, LAG-3 기능, *예를 들어* LAG-3-매개된 면역 억제를 길항하는 항체를 제공한다. 또한, 상기 항체를 포함하는 약제학적 조성물, 상기 항체를 코딩하는 핵산, 상기 항체를 제조하기 위한 발현 벡터 및 숙주세포, 및 상기 항체를 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 본 명세서에 개시된 항체는 항원(*예를 들어*, 종양 항원 또는 감염성 질환 항원)에 반응하여 T 세포 활성화를 증가시키고, 따라서 대상체의 암을 치료하거나 대상체의 감염성 질환을 치료 또는 예방하는데 특히 유용하다. 본 명세서에 기재된 "단리된 항체"의 모든 사례는 단리될 수 있지만 반드시 단리될 필요는 없는 항체로서 추가로 고려된다. 본 명세서에 기재된 "단리된 폴리뉴클레오타이드"의 모든 사례는 단리될 수 있지만 반드시 단리될 필요는 없는 폴리뉴클레오타이드로서 추가로 고려된다. 본 명세서에 기재된 "항체"의 모든 사례는 단리될 수 있지만 반드시 단리될 필요는 없는 항체로서 추가로 고려된다. 본 명세서에 기재된 "폴리뉴클레오타이드"의 모든 사례는 단리될 수 있지만 반드시 단리될 필요는 없는 폴리뉴클레오타이드로서 추가로 고려된다.

[0176] **6.1 정의**

[0177] 본원에 사용된 바와 같이, 수치 또는 수치 범위를 변경하는데 사용되는 용어들 "약" 및 "대략"은 값 또는 범위의 5% 내지 10% 초과의 편차(*예를 들어*, 최대 5% 내지 10% 초과) 및 5% 내지 10% 이하(*예를 들어*, 최대 5% 내지 10% 이하)가 인용된 값 또는 범위의 의도된 의미내에 있음을 가리킨다.

[0178] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "LAG-3"은 림프구 활성화 유전자 3(CD223으로도 공지됨)을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "인간 LAG-3"은 야생형 인간 LAG-3 유전자, *예를 들어*, GenBank™ 수탁 번호 NM_002286.5에 의해 코딩된 인간 LAG-3 단백질을 지칭한다. 인간 LAG-3의 예시적인 미성숙 아미노산 서열은 서열번호: 166으로 제공된다. 인간 LAG-3의 예시적인 성숙 아미노산 서열은 서열번호: 167 및 서열번호: 210으로 제공된다.

[0179] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어들 "항체" 및 "항체들"은 전장 항체, 전장 항체의 항원-결합 단편, 및 항체 CDR, VH 영역 또는 VL 영역을 포함하는 분자를 포함한다. 항체의 예들은 단클론성 항체, 재조합으로 생산된 항체, 단일특이적 항체, 다중특이적 항체(이중특이적 항체 포함), 인간 항체, 인간화된 항체, 키메라성 항체, 쥣과 항체, 면역글로불린, 합성 항체, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄 분자를 포함하는 사량체 항체, 항체 경쇄 단량체, 항체 중쇄 단량체, 항체 경쇄 이량체, 항체 중쇄 이량체, 항체 경쇄-항체 중쇄 쌍, 인트라바디, 헤테로콘주게이트 항체, 항체-약물 콘주게이트, 단일 도메인 항체, 1가 항체, 단일 사슬 항체 또는 단일-사슬 Fvs(scFv), 카멜화된 항체, 아피바디, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, 디설파이드-연결된 Fvs(sdFv), 항-개체특이형(항-Id) 항체(*예를 들어*, 항-항-Id 항체 포함), 및 상기 중 어느 하나의 항원-결합 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 다클론성 항체 모집단을 지칭한다. 항체는 면역글로불린 분자의 임의의 유형(*예를 들어*, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY), 임의의 부류(*예를 들어*, IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 또는 IgA_2), 또는 임의의 서브클래스(*예를 들어*, IgG_{2a} 또는 IgG_{2b})일 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 IgG 항체, 또는 부류(*예를 들어*, 인간 IgG_1 또는 IgG_4) 또는 이의 하위 부류이다. 특정 구현예에서, 항체는 인간화된 단클론성 항체이다. 또 다른 특정 구현예에서, 항체는 인간 단클론성 항체이다.

[0180] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "VH 영역" 및 "VL 영역"은 각각 FR(프레임워크 영역) 1, 2, 3 및 4 및 CDR(상보성 결정 영역) 1, 2 및 3을 포함하는 단일 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 지칭한다(카밧 *등*, (1991), 면역학적 관심의 단백질의 서열(NIH 공개 번호 91-3242, Bethesda 참고), 이는 이후에 전체적으로 참고로 포함됨).

[0181] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "CDR" 또는 "상보성 결정 영역"은 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드 모두의 가변 영역 내에서 발견되는 비인접 항원 결합 부위를 의미한다. 이러한 특정 영역은 카밧 *등*, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977) 및 카밧 *등*, 면역학적 관심의 단백질의 서열. (1991), 초티아 *등*, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987), 및 MacCallum *등*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)에 기재되어 있으며, 이들은 모두 전체적으로 참고로 포함되며, 상기 정의는 서로 비교할 때 아미노산 잔기의 중첩 또는 서브셋을 포함한다. 특정 구현예에서, 용어 "CDR"은 카밧 *등*, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977) 및 카밧 *등*, 면역학적 관심의 단백질의 서열. (1991)에 의해 정의된 CDR이다. 특정 구현예에서, 용어 "CDR"은 초티아 *등*, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)에 의해 정의된 CDR이다. 특정 구현예에서, 용어 "CDR"은 MacCallum *등*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996) 및 Martin A. "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains, *Antibody Engineering*, Kontermann 및 Dubel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)에 의해 정의된 CDR이다.

[0182] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "프레임워크(FR) 아미노산 잔기"는 면역글로불린 사슬의 프레임워크 영역의 아미노산을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "프레임워크 영역" 또는 "FR 영역"은 (*예를 들어*, CDR의 카밧 또는 초티아 정의를 사용하여) 가변 영역의 일부이지만 CDR의 일부가 아닌 아미노산 잔기를 포함한다.

[0183] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "가변 영역" 및 "가변 도메인"은 상호교환적으로 사용되고, 당 업계에서 통상적이다. 가변 영역은 전형적으로 항체의 일부분, 일반적으로 경쇄 또는 중쇄의 일부분, 전형적으로 성숙한 중쇄에서 대략 아미노-말단 110 내지 125 아미노산 및 성숙한 경쇄에서 약 90 내지 115 아미노산을 지칭하며, 이들은 항체들 사이에서 순차적으로 광범위하게 상이하며, 그의 특정 항원에 대한 특정 항체의 결합 및 특이성에 사용된다. 서열의 가변성은 상보성 결정 영역(CDRs)이라고 불리는 영역에 집중되어 있는 반면, 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 영역은 프레임워크 영역(FR)이라고 불리운다. 임의의 특정 기전 또는 이론에 구속되기를 바라지 않고, 경쇄 및 중쇄의 CDR이 주로 항체와 항원의 상호작용 및 특이성을 담당하는 것으로 여겨진다. 특정 구현예에서, 가변 영역은 인간 가변 영역이다. 특정 구현예에서, 가변 영역은 설치류 또는 쥣과 CDR 및 인간 프레임워크 영역(FR)을 포함한다. 특정 구현예에서, 가변 영역은 영장류(*예를 들어*, 비-인간 영장류) 가변 영역이다. 특정 구현예에서, 가변 영역은 설치류 또는 쥣과 CDR 및 영장류(*예를 들어*, 비-인간 영장류) 프레임워크 영

역(FR)을 포함한다.

[0184] 용어 "VL" 및 "VL 도메인"은 상호교환적으로 사용되어 항체의 경쇄 가변 영역을 지칭한다.

[0185] 용어 "VH" 및 "VH 도메인"은 상호교환적으로 사용되어 항체의 중쇄 가변 영역을 지칭한다.

[0186] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어들 "불변 영역" 및 "불변 도메인"은 상호교환 가능하며, 당 업계에서 통상적이다. 불변 영역은 항체부분, *예를 들어* 항체와 항원의 결합에는 직접 관여하지 않지만 Fc 수용체(*예를 들어*, Fc 감마 수용체)와의 상호작용과 같은 다양한 효과기 기능을 나타낼 수 있는 경쇄 및/또는 중쇄의 카르복실 말단부분이다. 면역글로불린 분자의 불변 영역은 일반적으로 면역글로불린 가변 도메인에 비해 더 보존된 아미노산 서열을 갖는다.

[0187] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 항체와 관련하여 사용될 때 용어 "중쇄"는 불변 도메인의 아미노산 서열을 기준으로 하여, 임의의 구별되는 유형, *예를 들어* 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ε), 감마(γ) 및 뮤(μ)를 지칭할 수 있으며, 이는 IgG의 서브클래스, *예를 들어*, IgG_1, IgG_2, IgG_3, 및 IgG_4를 포함하여 항체의 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM 부류의 항체를 각각 생성한다.

[0188] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "경쇄"는 항체와 관련하여 사용될 때 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초한 임의의 구별되는 유형, *예를 들어* 카파(κ) 또는 람다(λ)를 지칭할 수 있다. 경쇄 아미노산 서열은 당해 기술 공지되어 있다.

[0189] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "EU 넘버링 시스템"은 Edelman, G.M. *등*, Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85 (1969) 및 카밧 *등*, 면역학적 관심의 단백질의 서열, U.S. Dept. 건강 및 인간 서비스, 5th edition, 1991에 기재된 바와 같이 항체의 불변 영역에 대한 EU 넘버링 규약을 지칭하며, 이들 각각은 전체적으로 참고로 포함된다.

[0190] "결합 친화도"는 일반적으로 분자(*예를 들어*, 항체)의 단일 결합 부위 및 그의 결합 파트너(*예를 들어*, 항원) 사이의 비-공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 사용된 바와 같이, "결합 친화도"는 결합 쌍(*예를 들어*, 항체 및 항원)의 구성원간에 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 지칭한다. 분자 X의 그의 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수(K_D)로 표시될 수 있다. 친화도는 평형 해리 상수(K_D) 및 평형 결합 상수(K_A)를 비제한적으로 포함하는, 당 업계에 공지된 여러가지 방법으로 측정 및/또는 표현될 수 있다. K_D는 k_{off}/k_{on}의 몫으로부터 계산되는 반면, K_A는 k_{on}/k_{off}의 몫으로부터 계산된다. k_{on}은 *예를 들어* 항원에 대한 항체의 결합 속도 상수를 지칭하고, k_{off}는 *예를 들어* 항원에 대한 항체의 해리 속도 상수를 지칭한다. k_{on} 및 k_{off}는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기술, 예컨대 BIAcore® 또는 KinExA에 의해 결정될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "보다 낮은 친화도"는 보다 큰 K_D를 지칭한다.

[0191] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어들 "특이적으로 결합한다", "특이적으로 인식한다", "면역특이적으로 결합한다", 및 "면역특이적으로 인식한다"는 항체와 관련하여 유사한 용어들이며, 항원(*예를 들어*, 에피토프 또는 면역 복합체)에 결합하는 분자를 지칭하며, 상기 결합은 당해 분야의 숙련가에 의해 이해된다. 예를 들어, 항원에 특이적으로 결합하는 분자는 일반적으로, *예를 들어* 면역검정, BIAcore®, KinExA 3000 기기(Sapidyne Instruments, Boise, ID) 또는 당업계에서 공지된 다른 검정에 의해 측정된 바와 같이, 보다 낮은 친화도로 다른 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 결합할 수 있다. 특정 구현예에서, 항원에 특이적으로 결합하는 분자는 분자가 또 다른 항원에 비-특이적으로 결합할 때 K_A보다 적어도 2 로그(즉, 10 인자), 2.5 로그, 3 로그, 4 로그 또는 그 초과의 K_A로 항원에 결합한다.

[0192] 또 다른 특정 구현예에서, 항원에 특이적으로 결합하는 분자는 유사한 결합 조건 하에 다른 단백질과 교차반응하지 않는다. 또 다른 특정 구현예에서, LAG-3에 특이적으로 결합하는 분자는 다른 비-LAG-3 단백질과 교차 반응하지 않는다. 특정 구현예에서, 본원에는 또 다른 관련없는 항원보다 더 높은 친화도로 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 결합하는 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 방사선면역검정, 표면 플라즈몬 공명, 또는 동력학 배제 검정에 의해 측정된 바와 같이, 또 다른 관련없는 항원보다 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 그 초과로 LAG-3에 결합하는 항체가 제공된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 관련없는 비-LAG-3 단백질로 기재된 항-LAG-3 항체의 결합 정도는 *예를 들어*, 방사선면역검정에 의해 측정된 바와 같이 LAG-3 단백질에 대한 항체의 결합의 10%, 15% 또는 20% 미만이다.

[0193] 본 명세서에 사용된 바와 같이, Fc의 맥락에서 용어 "아푸코실화" 또는 "탈푸코실화된"은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, 인간 IgG_1 Fc 영역의 잔기 297, 또는 비-IgG_1 또는 비-인간 IgG_1 면역글로불린 내의 상응하는 잔기에 직접 또는 간접적으로 공유 결합된 푸코스의 실질적인 결핍을 지칭한다. 따라서, 복수의 탈푸코실화된 항체를 포함하는 조성물에서, 항체의 적어도 70%가 항체의 Fc 영역의 잔기 297에 직접적으로 또는 간접적으로 (*예를 들어*, 개재 당류를 통해) 푸코실화되지 않을 것이며, 일부 구현예에서 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99%가 Fc 영역의 잔기 297에서 직접적으로 또는 간접적으로 푸코실화되지 않을 것이다.

[0194] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "에피토프"는 당 업계의 용어이고, 항체가 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 국소화된 영역을 지칭한다. 에피토프는 예를 들어, 폴리펩타이드의 인접 아미노산(선형 또는 인접 에피토프)일 수 있거나, 에피토프는 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드의 2개 이상의 비-인접 영역(형태적, 비-선형, 불연속 또는 비-인접 에피토프)로부터 합칠 수 있다. 특정 구현예에서, 항체가 결합하는 에피토프는 *예를 들어* NMR 분광법, X-선 회절 결정학 연구, ELISA 검정, 질량 분광분석법과 결합된 수소/중수소 교환(*예를 들어*, 액체 크로마토그래피 전기분무 질량 분광분석법), 어레이-기반 올리고-펩타이드 스캐닝 검정(*예를 들어*, 불연속 또는 형태적 에피토프를 맵핑하는 CLIPS(스캐폴드에 대한 펩타이드의 화학적 결합)을 사용하여 펩타이드 제한) 및/또는 돌연변이유발 맵핑(*예를 들어*, 부위 지향적 돌연변이유발 맵핑)에 의해 결정될 수 있다. X-선 결정학을 위해, 결정화는 당해 분야에서 공지된 임의의 방법을 사용하여 달성될 수 있다(*예를 들어*, Giege R *등*, (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1-23; Chayen NE (1997) Structure 5: 1269-1274; McPherson A (1976) J Biol Chem 251: 6300-6303, 이들 모두는 전체적으로 본원에 참고로 포함됨). 항체:항원 결정은 잘 알려진 X-선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있으며, 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 X-PLOR(Yale University, 1992, Molecular Simulations, Inc.에 의해 배포됨;*예를 들어*, Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW *등*,; 미국 특허출원 2004/0014194), 및 BUSTER(Bricogne G (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P *등*, (2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10): 1316-1323 *참고*)를 사용하여 정제할 수 있으며, 이들 모두는 그 전체가 본원에 참고로 인용된다. 돌연변이유발 맵핑 연구는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 기술을 포함한 돌연변이유발 기술에 대한 설명을 위해, *예를 들어* 문헌 [Champe M *등*, (1995) J Biol Chem 270: 1388-1394 and Cunningham BC & Wells JA (1989) Science 244: 1081-1085]를 참고한다. CLIPS(스캐폴드에 대한 펩타이드의 화학적 결합)은 복잡한 단백질 도메인의 기능적 모방으로 거동하기 위해 구조적으로 제약된 구성에 하나 이상의 펩타이드를 제공하는 기술이다. *예를 들어*, 미국 공개 특허공보 US 2008/0139407 A1호 및 미국 공개 특허공보 제2007/099240 A1호 및 미국 특허 제7,972,993호(이들 각각은 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함됨)를 *참조한다*. 특정 구현예에서, 항체의 에피토프는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 연구를 사용하여 측정된다. 특정 구현예에서, 항체의 에피토프는 질량 분광법과 결합된 수소/중수소 교환을 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, 항체의 에피토프는 Pepscan Therapeutics의 CLIPS Epitope Mapping Technology를 사용하여 결정된다.

[0195] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 특정 아미노산 서열 또는 아미노산 잔기의 세트로 구성된 "인간 LAG-3의 영역 내에 위치하는 에피토프"라는 용어는 특정 영역의 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 에피토프를 지칭하며, 상기 특정 영역은 인간 LAG-3의 영역의 제1 특정 아미노산 잔기 및 마지막 특정 아미노산 잔기를 포함한다. 특정 구현예에서, 에피토프는 특정 영역 내에 위치한 아미노산 잔기 각각을 포함한다. 특정 구현예에서, 특정 영역 외부의 인간 LAG-3의 하나 이상의 추가의 아미노산 잔기는 특정 영역 내에 위치한 에피토프와 함께 항체에 결합한다.

[0196] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "T 세포 수용체" 및 "TCR"은 상호교환적으로 사용되며, 전장 이종이량체 αβ 또는 γδTCR, 전장 TCR의 항원-결합 단편, 및 TCR CDR 또는 가변 영역을 포함하는 분자를 지칭한다. TCR의 예는 전장 TCR, 전장 TCR의 항원-결합 단편, 막관통 영역 및 세포질 영역이 없는 가용성 TCR,가요성 링커에 의해 부착된 TCR의 가변 영역을 함유하는 단일-사슬 TCR, 조작된 디설파이드 결합에 의해 연결된 TCR 사슬, 단일특이적 TCR, 다중-특이적 TCR(이중특이적 TCR 포함), TCR 융합체, 인간 TCR, 인간화된 TCR, 키메라성 TCR, 재조합으로 생산된 TCR 및 합성 TCR을 비제한적으로 포함한다. 상기 용어는 야생형 TCR 및 유 전자적으로 조작된 TCR(*예를 들어*, 제1 종의 TCR로부터의 제1 부분 및 제2 종의 TCR로부터의 제2 부분을 포함하는 키메라성 TCR 사슬을 포함하는 키메라성 TCR)을 포함한다.

[0197] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "주요 조직적합성 복합체" 및 "MHC"는 상호교환적으로 사용되며, MHC 부류

I 분자 및/또는 MHC 부류 II 분자를 지칭한다.

[0198] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "펩타이드-MHC 복합체"는 MHC의 기술적으로 인식된 펩타이드 결합 포켓에 결합된 펩타이드를 갖는 MHC 분자(MHC 부류 I 또는 MHC 부류 II)를 지칭한다.

[0199] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 본 명세서에 기재된 치료적 또는 예방적 조치를 지칭한다. "치료"의 방법은 질환 또는 장애 또는 재발성 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 지연, 중증도 감소 또는 완화시키기 위해, 또는 상기 치료의 부재시에 기대되는 것 이상으로 대상체의 생존을 연장시키기 위해, 상기 질환 또는 장애를 갖거나 상기 질환 또는 장애를 갖기 쉬운 대상체에게 항체를 투여하는 것을 사용한다.

[0200] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 대상체에게 치료제를 투여하는 맥락에서 용어 "유효량"은 원하는 예방적 또는 치료적 효과를 달성하는 치료법의 양을 지칭한다.

[0201] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 인간 또는 비-인간 포유동물이다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0202] 2개의 서열(*예를 들어*, 아미노산 서열 또는 핵산 서열) 사이의 "퍼센트 동일성(percent identity)"의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 두 서열의 비교를 위해 사용되는 수학적 알고리즘의 특정 비-제한적인 예는 Karlin S & Altschul SF (1993) PNAS 90: 5873-5877에서와 같이 변형된 Karlin S & Altschul SF(1990) PNAS 87: 2264-2268의 알고리즘이며, 상기 각각은 그 전체가 참고로 본원에 포함된다. 이러한 알고리즘은 Altschul SF *등*, (1990) J Mol Biol 215: 403의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램에 편입되어 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다. BLAST 뉴클레오타이드 검색은 *예를 들어*, 스코어=100, 단어 길이=12에 대해 NBLAST 뉴클레오타이드 프로그램 파라미터 세트로 수행되어, 본 명세서에 기재된 핵산 분자에 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 수득할 수 있다. BLAST 단백질 검색은 *예를 들어*, 스코어=50, 단어 길이=3에 대해 XBLAST 프로그램 파라미터 세트로 수행되어, 본 명세서에 기재된 단백질 분자와 상동성인 아미노산 서열을 수득할 수 있다. 비교 목적을 위한 갭핑된 정렬을 얻기 위해, 갭핑된 BLAST는 Altschul SF *등*, (1997) Nuc Acids Res 25: 3389-3402에 기재되어있는 바와 같이 이용될 수 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다. 대안적으로, PSI BLAST는 분자 간의 원연 관계를 검출하는 반복 검색을 수행하는데 사용될 수 있다(*Id.*). BLAST, 갭핑된 BLAST 및 PSI Blast 프로그램을 사용할 때 각 프로그램(*예를 들어*, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴터 파라미터가 사용될 수 있다(*예를 들어*, 전세계적인 웹의 국립생물공학정보센터(National Center for Biotechnology Information, NCBI), ncbi.nlm.nih.gov 참고). 서열의 비교를 위해 사용되는 수학적 알고리즘의 또 다른 특정 비-제한적인 예는 Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11-17의 알고리즘이며, 이는 본 명세서에서 그 전체가 참고로 포함된다. 이러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합되어있다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 ALIGN 프로그램을 이용할 때, PAM120 중량 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 패널티 4가 사용될 수 있다.

[0203] 두 서열 간의 동일성 퍼센트(%)는 갭을 허용하거나 허용하지 않고 상기 기재된 기술과 유사한 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 동일성 퍼센트를 계산할 때 일반적으로 정확한 일치만 카운트된다.

[0204] **6.2 항-LAG-3 항체**

[0205] 일 양태에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고 LAG-3 기능을 길항하는 항체를 제공한다. 예시적인 항체의 아미노산 서열이 표 1 내지 표 7에 제시되어 있다.

[0206] 숙련자는 N-말단 E 또는 Q 아미노산 잔기가 임의의 조건 하에서 자유 아미노기의 번역후 고리화에 의해 파이로글루타메이트로 자발적으로 전환되어 락탐을 형성할 수 있음을 인정할 것이다. 따라서, 특정 구현예에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 항체 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역(예를 들어, 각각 서열번호: 56~72 및 73~77) 또는 본 명세서에 개시된 전장 중쇄 또는 경쇄(예를 들어, 각각 서열번호: 168~186 및 187~191)를 포함하는 항체를 제공하며, (예를 들어, N-말단 E 또는 Q 잔기의 유리 아미노기의 번역후 고리화의 결과로서) 상기 N-말단 E 또는 Q 아미노산 잔기가 파이로글루타메이트로 전환된다.

표 1. 예시적인 항-LAG-3 항체의 아미노산 서열.

서열번호:	설명	아미노산 서열
1	P01C09 VH	QVQLKQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMYWVKQRPEQGLEWIGR IDPANGNTKYDPKLQGKATITADTSSNTVYLQLSSLTSEDTAVFYCVIYS YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
2	P01C09 VL, P13F01 VL, P13G05 VL, P05E03 VL	EIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
3	P05E01 VH	DVQLVESGAELVKPGASVKLSCTASGFTIKDTYIHWVKQRPEQGLEWIGE IDPANGNTKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
4	P05E01 VL	DIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWFQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISNMEAEDAATYYCQQWNSYPLTFG AGTKLELK
5	P01A12 VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMYWVKQRPEQGLDWIGR IDPANGNTKFDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCSTYY YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
6	P01A12 VL	DIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
7	P13B01 VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIYWVKQRPERGLEWIGR IDPANGNTKFDPKFQGTATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTTYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
8	P13B01 VL, P14C04 VL, P14B07 VL	ENVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
9	P13C10 VH, P15C02 VH, P16D04 VH, P13G05 VH, P13F06 VH, P14F01 VH, P16H01 VH	QVQLQQSGAELVKPGASVELSCTASGFNIRDTYMYWVKQRPEQGLEWIGR IDPANGNTKFDPKFQDRATMTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTTYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
10	P13C10 VL, P13E02 VL, P13F02 VL, P13B03 VL, P13H05 VL, P13G04 VL	ENVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWFQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
11	P13C08 VH	QVQLKQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDNYIHWVKQRPEQGLEWIGS IDPANGNTKYDPKFQGKASITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCASYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
12	P13C08 VL	DVVMTQTPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWFQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
13	P13E02 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCTVSGFNIKDTYIHWVKQRPEQGLEWIGE IDPANGNSKYAPRFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
14	P13F02 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPEQGLDWVGE IDPANGHTKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
15	P13B02 VH	QVQMKQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPEQGLEWIGE IDPANDNTKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS

[0207]

서열번호:	설명	아미노산 서열
16	P13B02 VL	EILLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWFQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
17	P13A06 VH	QVQLKQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMYWVKQRPEQGLEWIGR IDPANGNTKYDPKFQGKATITADTSSNTVYLQLSSLTSEDTAVFYCVIYS YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
18	P13A06 VL	ENVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPHTFG GGTKLEIK
19	P14C04 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMYWVKQRPEQGLDWIGR IDPANGNTHFDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCSTYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
20	P14A04 VH, P13F01 VH, P15E06 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVELSCTASGFNIRDTYMYWVKQRPEQGLEWIGR IDPANGNTKFDPKFQDRATMTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTTYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
21	P14A04 VL, P14G01 VL	DIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWFQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
22	P15F06 VH	QVQLKQSGAELVKPGASVELSCTASGFNIRDTYMYWVKQRPEQGLEWIGR IDPANGNTKFDPKFQDRATMTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTTYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
23	P15F06 VL	ENVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSTLHWFQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPWTFG GGTKLEIK
24	P13B03 VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPEQGLEWIGE IDPANGNTKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
25	P15C02 VL	DVVMTQTPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
26	P16D04 VL, P16H01 VL	ENVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPLTFG AGTKLELK
27	P13A04 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVELSCTASGFNIRDTYMYWVKQRPEQGLEWIGR IDPANGNTKFDPKFQDRATMTADTSSNTAYLQLSSLTSADTAVYYCTTYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
28	P13A04 VL	DIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISNMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
29	P16H05 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDNYIHWVKQRPEQGLEWIGS IDPANGNTKYDPKFQGKASITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCASYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
30	P16H05 VL	EIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPHTFG GGTKLEIK
31	P13F09 VH	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDNYIHWVKQRPEQGLEWIGS IDPANGNTKYDPKFQGKASITADTSSNTAYLQLSSLTSEGTAVYYCASYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
32	P13F09 VL, P14F06 VL	EIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWFQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK

[0208]

서열번호:	설명	아미노산 서열
33	P13G01 VH, P15G05 VH	EVQLQQSGAELVKPGASVELSCTASGFNIRDTYMYWVKQRPEQGLEWIGR IDPANGNTKFDPKFQDRATMTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTTYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
34	P13G01 VL	QIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
35	P13H05 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPEQGLEWIGE IDPANDNTKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
36	P13D04 VH	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDNYMDWVKQRPEQGLEWIGK IDPANGNTKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
37	P13D04 VL	DIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWFQQKSGTPPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
38	P14G01 VH, P05E03 VH	QVQLKESGAELVKPGASVELSCTASGFNIRDTYMYWVKQRPEQGLEWIGR IDPANGNTKFDPKFQDRATMTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTTYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
39	P14G03 VH	QVQMKQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPGQGLEWIGE IDPANGNTKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
40	P14G03 VL	DIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLYWFQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
41	P13F06 VL	EILLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
42	P13B11 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDNYMDWVKQRPEQGLEWIGK IDPANGNTKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
43	P13B11 VL	QIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWFQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
44	P14F01 VL	ENVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSTYPFTFG SGTKLEIK
45	P14F06 VH	QVQMKQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDNYIHWVKQRPEQGLEWIGS IDPANGNTKYDPKFQGKASITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCASYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
46	P13D05 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVELSCTASGFNIRDTYMYWVKQRPEQGLGWIGR IDPANGNTKFDPKFQDRATMTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTTYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
47	P13D05 VL	EIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWFRQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPFTFG SGTKLEIK
48	P13G04 VH	EVKLMESGAELVKPGASAELSCTASGFNIRDTYMYWVKQRPEQGLEWIGR IDPANGNTKFDPKFQDRATMTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTTYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
49	P15E06 VL	ENVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSGISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSRYPWTFG GGTKLEIK

[0209]

서열번호:	설명	아미노산 서열
50	P15G05 VL	EIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPLTFG AGTKLELK
51	P15B06 VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMYWVKQRPEQGLDWIGR IDPANGNTHFDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCSTYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
52	P15B06 VL	QILLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWYQQKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSYPLTFG AGTKLELK
53	P14B07 VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDNYIHWVKQRPEQGLEWIGS IDPANGNTKYDPKFQGKASITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTTVYYCASYF YRYDVGGFDYWGQGTTLTVS
54	P13C06 VH	QVQMKQSGAELVKPGASVELSCTASGFNITDTYMYWVKQRPEQGLEWIGR IDPANGNTKFDPKFQDRATMTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTTYF DKYDVGGCDYWGQGTTLTVS
55	P13C06 VL	EIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLYWFQHKSGTSPKLWIY GTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISSMDAENAATYYCQQWRSYPFTFG SGTKLEIK
56	H0	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYY YRYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
57	H1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
58	H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
59	H3	QVQMKQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
60	H4	QVQMKQSGAEVVKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWIGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYLQLSSLRSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
61	H4_R98K	QVQMKQSGAEVVKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWIGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYLQLSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
62	H4_D100E	QVQMKQSGAEVVKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWIGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYLQLSSLRSEDTAVYYCATYY YRYEVGGFDYWGQGTLVTVSS
63	H1_R98K	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
64	H1_R98K_K23T	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
65	H1_R98K_L4M	QVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
220	H1_R98K_L4M	XVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSS, 여기서 X = 글루타민 (Q) 또는 파이로글루타메이트 (pE)

[0210]

서열번호:	설명	아미노산 서열
66	H1_R98K_L4M_K23T	QVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYYYKYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
67	H1_R98K_L4M_V5K	QVQMKQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYYYKYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
68	H1_R98K_L4M_V5K_K23T	QVQMKQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYYYKYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
69	H1_R98K_V5K	QVQLKQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYYYKYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
70	H1_R98K_V5K_K23T	QVQLKQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYYYKYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
71	H2_R98K	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYYYKYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
72	H3_R98K	QVQMKQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYYYKYDVGGFDYWGQGTLVTVSS
73	L0	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSVSSSISSSNLHWYQQKPGQAPRLLIYGTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFGQGTKVEIK
221	L0	XIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSVSSSISSSNLHWYQQKPGQAPRLLIYGTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFGQGTKVEIK, 여기서 X = 글루타메이트 (E) 또는 파이로글루타메이트 (pE)
74	L1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSVSSSISSSNLHWYQQKPGQAPRLLIYGTSNLASGIPDRFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFGQGTKVEIK
75	L2	EILLTQSPGTLSLSPGERATLSCSVSSSISSSNLHWFQQKPGQAPRLLIYGTSNLASGIPDRFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFGQGTKVEIK
76	L3	EILLTQSPGTLSLSPGERATLSCSVSSSISSSNLHWFQQKPGQAPRLWIYGTSNLASGVPDRFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFGQGTKVEIK
77	L4	EILLTQSPGTLSLSPGERATLTCSVSSSISSSNLHWFQQKPGQSPRLWIYGTSNLASGVPDRFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFGQGTKVEIK
78	CDRH1	DTYMY
79	CDRH1	DTYIH
80	CDRH1	DTYIY
81	CDRH1	DNYIH
82	CDRH1	DNYMD
83	CDRH2	RIDPANGNTKYDPKLQG
84	CDRH2	EIDPANGNTKYDPKFQG
85	CDRH2	RIDPANGNTKFDPKFQG
86	CDRH2	RIDPANGNTKFDPKFQD
87	CDRH2	SIDPANGNTKYDPKFQG
88	CDRH2	EIDPANGNSKYAPRFQG
89	CDRH2	EIDPANGHTKYDPKFQG

[0211]

서열번호:	설명	아미노산 서열
90	CDRH2	EIDPANDNTKYDPKFQG
91	CDRH2	RIDPANGNTKYDPKFQG
92	CDRH2	RIDPANGNTHFDPKFQG
93	CDRH2	KIDPANGNTKYDPKFQG
94	CDRH3	YSYRYDVGGFDY
95	CDRH3	YYYRYDVGGFDY
96	CDRH3	YFYRYDVGGFDY
97	CDRH3	YFDKYDVGGCDY
98	CDRH3	YYYKYDVGGFDY
99	CDRH3	YYYRYEVGGFDY
100	CDRL1	SVSSSISSSNLH
101	CDRL1	SVSSSISSSTLH
102	CDRL1	SVSSSISSSNLY
103	CDRL1	SVSSGISSSNLH
104	CDRL2	GTSNLAS
105	CDRL3	QQWSSYPFT
106	CDRL3	QQWNSYPLT
107	CDRL3	QQWSSYPHT
108	CDRL3	QQWSSYPWT
109	CDRL3	QQWSSYPLT
110	CDRL3	QQWSTYPFT
111	CDRL3	QQWSRYPWT
112	CDRL3	QQWRSYPFT
113	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIK
114	VH FR1	QVQMKQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIK
115	VH FR1	QVQMKQSGAEVVKPGASVKVSCTASGFNIK
116	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIK
117	VH FR1	QVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIK
118	VH FR1	QVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIK
119	VH FR1	QVQMKQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIK
120	VH FR1	QVQLKQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIK
121	VH FR1	QVQLKQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIK
122	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
123	VH FR2	WVRQAPGQGLEWIG
124	VH FR3	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
125	VH FR3	RVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAT
126	VH FR3	RVTITADTSSNTVYMELSSLRSEDTAVYYCAT
127	VH FR3	RVTITADTSSNTVYLQLSSLRSEDTAVYYCAT
128	VH FR4	WGQGTLVTVSS
129	VL FR1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC
130	VL FR1	EILLTQSPGTLSLSPGERATLSC
131	VL FR1	EILLTQSPGTLSLSPGERATLTC
132	VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
133	VL FR2	WFQQKPGQAPRLLIY
134	VL FR2	WFQQKPGQAPRLWIY
135	VL FR2	WFQQKPGQSPRLWIY
136	VL FR3	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC
137	VL FR3	GIPDRFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYC
138	VL FR3	GVPDRFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYC
139	VL FR4	FGQGTKVEIK

[0212]

서열번호:	설명	아미노산 서열
140	CDRH1 컨센서스	$DX_1YX_2X_3$, 여기서: X_1은 T 또는 N 이고; X_2는 I 또는 M 이고; 그리고 X_3은 H, Y 또는 D 임
141	CDRH1 컨센서스	$DX_1YX_2X_3$, 여기서: X_1은 T 또는 N 이고; X_2는 I 또는 M 이고; 그리고 X_3은 H 또는 Y 임
142	CDRH2 컨센서스	$X_1IDPANX_2X_3X_4X_5X_6X_7PX_8X_9QX_{10}$, 여기서: X_1은 E, R, S, 또는 K 이고; X_2는 D 또는 G 이고; X_3은 N 또는 H 이고; X_4는 T 또는 S 이고; X_5는 K 또는 H 이고; X_6은 Y 또는 F 이고; X_7은 D 또는 A 이고; X_8은 K 또는 R 이고; X_9는 F 또는 L 이고; 그리고 X_{10}은 G 또는 D 임
143	CDRH2 컨센서스	$X_1IDPANX_2X_3X_4KX_5X_6PX_7FQX_8$, 여기서: X_1은 E, R, 또는 S 이고; X_2는 D 또는 G 이고; X_3은 N 또는 H 이고; X_4는 T 또는 S 이고; X_5는 Y 또는 F 이고; X_6은 D 또는 A 이고; X_7은 K 또는 R 이고; 그리고 X_8은 G 또는 D 임
144	CDRH3 컨센서스	$YX_1X_2X_3YX_4VGGX_5DY$, 여기서: X_1은 Y, F, 또는 S 이고; X_2는 Y 또는 D 이고; X_3은 K 또는 R 이고; X_4는 D 또는 E 이고; 그리고 X_5는 F 또는 C 임

[0213]

서열번호:	설명	아미노산 서열
145	CDRH3 컨센서스	$YX_1X_2X_3YDVGGX_4DY$, 여기서: X_1은 Y, F, 또는 S 이고; X_2는 Y 또는 D 이고; X_3은 K 또는 R 이고; 그리고 X_4는 F 또는 C 임
146	CDRH3 컨센서스	$YYYX_1YX_2VGGFDY$, 여기서: X_1은 K 또는 R 이고; 그리고 X_2는 D 또는 E 임
147	CDRL1 컨센서스	$SVSSX_1ISSSX_2LX_3$, 여기서: X_1은 S 또는 G 이고; X_2는 N 또는 T 이고; 그리고 X_3은 H 또는 Y 임
148	CDRL1 컨센서스	$SVSSSISSSNLX_1$, 여기서: X_1은 H 또는 Y 임
149	CDRL3 컨센서스	$QQWX_1X_2YPX_3T$, 여기서: X_1은 S, N, 또는 R 이고; X_2는 S, T 또는 R 이고; 그리고 X_3은 F, L, H, 또는 W 임
150	CDRL3 컨센서스	$QQWX_1SYPX_2T$, 여기서: X_1은 S, N, 또는 R 이고; 그리고 X_2는 F, L, 또는 H 임

[0214]

서열번호:	설명	아미노산 서열
151	인간화된 VH 컨센서스	QVQ$X_1$$X_2$QSGAEV$X_3$KPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWX_5GEIDPANDNTKYDPKFQGRVTX_6TX_7DTS$X_8$$X_9TVYX_{10}$$X_{11}$LSSLRSEDTAVYYCA$X_{12}YYYX_{13}YX_{14}$VGGFDYWGQGTLVTVSS, 여기서: X_1은 M 또는 L 이고; X_2는 V 또는 K 이고; X_3은 K 또는 V 이고; X_4는 K 또는 T 이고; X_5는 M 또는 I 이고; X_6은 I 또는 M 이고; X_7은 A 또는 R 이고; X_8은 T 또는 S 이고; X_9는 S 또는 N 이고; X_{10}은 M 또는 L 이고; X_{11}은 E 또는 Q 이고; X_{12}는 T 또는 R 이고; X_{13}은 K 또는 R 이고; 그리고 X_{14}는 D 또는 E 임
218	인간화된 VH 컨센서스	QVQ$X_1$$X_2$QSGAEV$X_3$KPGASVKVSC$X_4$ASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEW$X_5$GEIDPANDNTKYDPKFQGRVT$X_6TX_7DTSX_8$$X_9TVYX_{10}$$X_{11}$LSSLRSEDTAVYYCA$X_{12}YYYX_{13}YX_{14}$VGGFDYWGQGTLVTVSS, 여기서: X_1은 M 또는 L 이고; X_2는 V 또는 K 이고; X_3은 K 또는 V 이고; X_4는 K 또는 T 이고; X_5는 M 또는 I 이고; X_6은 I 또는 M 이고; X_7은 A 또는 R 이고; X_8은 T 또는 S 이고; X_9는 S 또는 N 이고; X_{10}은 M 또는 L 이고; X_{11}은 E 또는 Q 이고; X_{12}는 T 또는 R 이고; X_{13}은 K 또는 R 이고; 그리고 X_{14}는 D 또는 E 임

[0215]

서열번호:	설명	아미노산 서열
222	인간화된 VH 컨센서스	X_1VQX_2X_3QSGAEVX_4KPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWX_5GEIDPANDNTKYDPKFQGRVTX_6TX_7DTSX_8X_9TVY$X_{10}X_{11}$LSSLRSEDTAVYYCAX_{12}YYYX_{13}YX_{14}VGGFDYWGQGTLVTVSS, 여기서: X_1은 Q 또는 pE (파이로글루타메이트)이고; X_2는 M 또는 L 이고; X_3은 V 또는 K 이고; X_4는 K 또는 V 이고; X_5는 M 또는 I 이고; X_6은 I 또는 M 이고; X_7은 A 또는 R 이고; X_8은 T 또는 S 이고; X_9는 S 또는 N 이고; X_{10}은 M 또는 L 이고; X_{11}은 E 또는 Q 이고; X_{12}는 T 또는 R 이고; X_{13}은 K 또는 R 이고; 그리고 X_{14}는 D 또는 E 임
223	인간화된 VH 컨센서스	X_1VQX_2X_3QSGAEVX_4KPGASVKVSCX$_5$ASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWX_6GEIDPANDNTKYDPKFQGRVTX_7TX_8DTSX_9X_{10}TVY$X_{11}X_{12}$LSSLRSEDTAVYYCAX_{13}YYYX_{14}YX_{15}VGGFDYWGQGTLVTVSS, 여기서: X_1은 Q 또는 pE (파이로글루타메이트)이고; X_2는 M 또는 L 이고; X_3은 V 또는 K 이고; X_4는 K 또는 V 이고; X_5는 K 또는 T 이고; X_6은 M 또는 I 이고; X_7은 I 또는 M 이고; X_8은 A 또는 R 이고; X_9는 T 또는 S 이고; X_{10}은 S 또는 N 이고; X_{11}은 M 또는 L 이고; X_{12}는 E 또는 Q 이고; X_{13}은 T 또는 R 이고; X_{14}는 K 또는 R 이고; 그리고 X_{15}는 D 또는 E 임

[0216]

서열번호:	설명	아미노산 서열
152	인간화된 VL 컨센서스	EIX$_1$LTQSPGTLSLSPGERATLX$_2$CSVSSSISSSNLHWX$_3$QQKPGQX$_4$PRLX$_5$IYGTSNLASGX$_6$PDRFSGSGSGTX$_7$X$_8$TLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFGQGTKVEIK, 여기서: X$_1$은 V 또는 L 이고; X$_2$는 S 또는 T 이고; X$_3$은 Y 또는 F 이고; X$_4$는 A 또는 S 이고; X$_5$는 L 또는 W 이고; X$_6$은 I 또는 V 이고; X$_7$은 D 또는 S 이고; 그리고 X$_8$은 F 또는 Y 임
224	인간화된 VL 컨센서스	X$_1$IX$_2$LTQSPGTLSLSPGERATLX$_3$CSVSSSISSSNLHWX$_4$QQKPGQX$_5$PRLX$_6$IYGTSNLASGX$_7$PDRFSGSGSGTX$_8$X$_9$TLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFGQGTKVEIK, 여기서: X$_1$은 E 또는 pE (파이로글루타메이트)이고; X$_2$는 V 또는 L 이고; X$_3$은 S 또는 T 이고; X$_4$는 Y 또는 F 이고; X$_5$는 A 또는 S 이고; X$_6$은 L 또는 W 이고; X$_7$은 I 또는 V 이고; X$_8$은 D 또는 S 이고; 그리고 X$_9$는 F 또는 Y 임
168	H1_R98K_L4M 전장 IgG$_1$ 중쇄	QVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYYYKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
225	H1_R98K_L4M 전장 IgG$_1$ 중쇄	XVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYYYKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG , 여기서, X = 글루타민 (Q) 또는 파이로글루타메이트 (pE)

[0217]

서열번호:	설명	아미노산 서열
169	H1_R98K_L4M 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
226	H1_R98K_L4M 전장 IgG_1 N297A 중쇄	XVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG , 여기서 X = 글루타민 (Q) 또는 파이로글루타메이트 (pE)
170	H1_R98K_L4M 전장 IgG_4 S228P 중쇄	QVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
227	H1_R98K_L4M 전장 IgG_4 S228P 중쇄	XVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG, 여기서 X = 글루타민 (Q) 또는 파이로글루타메이트 (pE)
171	H0 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYY YRYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0218]

서열번호:	설명	아미노산 서열
172	H1 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
173	H2 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
174	H3 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQMKQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
175	H4 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQMKQSGAEVVKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWIGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYLQLSSLRSEDTAVYYCATYY YRYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
176	H4_R98K 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQMKQSGAEVVKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWIGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYLQLSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
177	H4_D100E 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQMKQSGAEVVKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWIGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYLQLSSLRSEDTAVYYCATYY YRYEVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0219]

서열번호:	설명	아미노산 서열
178	H1_R98K 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
179	H1_R98K_K23T 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
180	H1_R98K_L4M_K23T 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQMVQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
181	H1_R98K_L4M_V5K 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQMKQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
182	H1_R98K_L4M_V5K_K23T 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQMKQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
183	H1_R98K_V5K 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQLKQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0220]

서열번호:	설명	아미노산 서열
184	H1_R98K_V5K_K23T 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQLKQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
185	H2_R98K 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
186	H3_R98K 전장 IgG_1 N297A 중쇄	QVQMKQSGAEVKKPGASVKVSCTASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGE IDPANDNTKYDPKFQGRVTITADTSSNTVYMELSSLRSEDTAVYYCATYY YKYDVGGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
187	L0 전장 경쇄	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSVSSSISSSNLHWYQQKPGQAPRLLIY GTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
228	L0 전장 경쇄	XIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSVSSSISSSNLHWYQQKPGQAPRLLIY GTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC, wherein X = 글루타메이트 (E) 또는 파이로글루타메이트 (pE)
188	L1 전장 경쇄	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSVSSSISSSNLHWYQQKPGQAPRLLIY GTSNLASGIPDRFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
189	L2 전장 경쇄	EILLTQSPGTLSLSPGERATLSCSVSSSISSSNLHWFQQKPGQAPRLLIY GTSNLASGIPDRFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
190	L3 전장 경쇄	EILLTQSPGTLSLSPGERATLSCSVSSSISSSNLHWFQQKPGQAPRLWIY GTSNLASGVPDRFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC

[0221]

서열번호:	설명	아미노산 서열
191	L4 전장 경쇄	EILLTQSPGTLSLSPGERATLTCSVSSSISSSNLHWFQQKPGQSPRLWIY GTSNLASGVPDRFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
192	인간 IgG_1 G1m3 동종이인자형 (C-말단 라이신 없음)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
193	인간 IgG_1 G1m3 동종이인자형	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
208	인간 IgG_1 G1m17 동종이인자형 (C-말단 라이신 없음)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
209	인간 IgG_1 G1m17 동종이인자형	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
194	IgG_1 N297A (C-말단 라이신 없음)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
195	IgG_1 N297A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
196	IgG_4 S228P (C-말단 라이신 없음)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

[0222]

서열번호:	설명	아미노산 서열
197	IgG_4 S228P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
198	인간 카파 경쇄 불변 영역 IGKC*01 Km3 동종이인자형	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
219	인간 카파 경쇄 불변 영역 IGKC*01 Km3 동종이인자형	GTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC

표 2. 예시적인 항-LAG-3 항체의 중쇄 CDR 아미노산 서열. *

VH	CDRH1 (서열번호:)	CDRH2 (서열번호:)	CDRH3 (서열번호:)
P01C09 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKYDPKLQG (83)	YSYRYDVGGFDY (94)
P05E01 VH	DTYIH (79)	EIDPANGNTKYDPKFQG (84)	YYYRYDVGGFDY (95)
P01A12 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQG (85)	YYYRYDVGGFDY (95)
P13B01 VH	DTYIY (80)	RIDPANGNTKFDPKFQG (85)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13C10 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13C08 VH	DNYIH (81)	SIDPANGNTKYDPKFQG (87)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13E02 VH	DTYIH (79)	EIDPANGNSKYAPRFQG (88)	YYYRYDVGGFDY (95)
P13F02 VH	DTYIH (79)	EIDPANGHTKYDPKFQG (89)	YYYRYDVGGFDY (95)
P13B02 VH	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYRYDVGGFDY (95)
P13A06 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKYDPKFQG (91)	YSYRYDVGGFDY (94)
P14C04 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTHFDPKFQG (92)	YFYRYDVGGFDY (96)
P14A04 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P15F06 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13B03 VH	DTYIH (79)	EIDPANGNTKYDPKFQG (84)	YYYRYDVGGFDY (95)
P15C02 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P16D04 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13F01 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13A04 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P16H05 VH	DNYIH (81)	SIDPANGNTKYDPKFQG (87)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13F09 VH	DNYIH (81)	SIDPANGNTKYDPKFQG (87)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13G01 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13H05 VH	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYRYDVGGFDY (95)
P13D04 VH	DNYMD (82)	KIDPANGNTKYDPKFQG (93)	YYYRYDVGGFDY (95)
P14G01 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P14G03 VH	DTYIH (79)	EIDPANGNTKYDPKFQG (84)	YYYRYDVGGFDY (95)
P13G05 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13F06 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13B11 VH	DNYMD (82)	KIDPANGNTKYDPKFQG (93)	YYYRYDVGGFDY (95)

[0223]

VH	CDRH1 (서열번호:)	CDRH2 (서열번호:)	CDRH3 (서열번호:)
P14F01 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P14F06 VH	DNYIH (81)	SIDPANGNTKYDPKFQG (87)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13D05 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13G04 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P15E06 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P15G05 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P15B06 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTHFDPKFQG (92)	YFYRYDVGGFDY (96)
P14B07 VH	DNYIH (81)	SIDPANGNTKYDPKFQG (87)	YFYRYDVGGFDY (96)
P05E03 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFYRYDVGGFDY (96)
P13C06 VH	DTYMY (78)	RIDPANGNTKFDPKFQD (86)	YFDKYDVGGCDY (97)
H0	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYRYDVGGFDY (95)
H1	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYRYDVGGFDY (95)
H2	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYRYDVGGFDY (95)
H3	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYRYDVGGFDY (95)
H4	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYRYDVGGFDY (95)
H4_R98K	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYKYDVGGFDY (98)
H4_D100E	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYRYEVGGFDY (99)
H1_R98K	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYKYDVGGFDY (98)
H1_R98K_K23T	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYKYDVGGFDY (98)
H1_R98K_L4M	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYKYDVGGFDY (98)
H1_R98K_L4M_K23T	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYKYDVGGFDY (98)
H1_R98K_L4M_V5K	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYKYDVGGFDY (98)
H1_R98K_L4M_V5K_K23T	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYKYDVGGFDY (98)
H1_R98K_V5K	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYKYDVGGFDY (98)
H1_R98K_V5K_K23T	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYKYDVGGFDY (98)
H2_R98K	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYKYDVGGFDY (98)
H3_R98K	DTYIH (79)	EIDPANDNTKYDPKFQG (90)	YYYKYDVGGFDY (98)

*Kabat 넘버링 시스템에 따라 정의됨.

표 3. 예시적인 항-LAG-3 항체의 경쇄 CDR 아미노산 서열. *

VL	CDRL1 (서열번호:)	CDRL2 (서열번호:)	CDRL3 (서열번호:)
P01C09 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P05E01 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWNSYPLT (106)
P01A12 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13B01 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13C10 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13C08 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13E02 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13F02 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13B02 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13A06 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPHT (107)

[0224]

VL	CDRL1 (서열번호:)	CDRL2 (서열번호:)	CDRL3 (서열번호:)
P14C04 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P14A04 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P15F06 VL	SVSSSISSSTLH (101)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPWT (108)
P13B03 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P15C02 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P16D04 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPLT (109)
P13F01 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13A04 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P16H05 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPHT (107)
P13F09 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13G01 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13H05 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13D04 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P14G01 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P14G03 VL	SVSSSISSSNLY (102)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13G05 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13F06 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13B11 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P14F01 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSTYPFT (110)
P14F06 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13D05 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13G04 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P15E06 VL	SVSSGISSSNLH (103)	GTSNLAS (104)	QQWSRYPWT (111)
P15G05 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPLT (109)
P15B06 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPLT (109)
P14B07 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P05E03 VL	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
P13C06 VL	SVSSSISSSNLY (102)	GTSNLAS (104)	QQWRSYPFT (112)
L0	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
L1	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
L2	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
L3	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)
L4	SVSSSISSSNLH (100)	GTSNLAS (104)	QQWSSYPFT (105)

[0225] * Kabat 넘버링 시스템에 따라 정의됨.

표 4. 예시적인 항-LAG-3 항체의 중쇄 프레임워크(FR) 아미노산 서열. *

VH	VH FR1 (서열번호:)	VH FR2 (서열번호:)	VH FR3 (서열번호:)	VH FR4 (서열번호:)
H0	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGFNIK (113)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTMTRDTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAR (124)	WGQGTLVTV SS (128)
H1	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGFNIK (113)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (125)	WGQGTLVTV SS (128)
H2	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGFNIK (113)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSSNTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (126)	WGQGTLVTV SS (128)
H3	QVQMKQSGAEVKKPGASV KVSCTASGFNIK (114)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSSNTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (126)	WGQGTLVTV SS (128)
H4	QVQMKQSGAEVVKPGASV KVSCTASGFNIK (115)	WVRQAPGQGLEW IG (123)	RVTITADTSSNTVYLQLSS LRSEDTAVYYCAT (127)	WGQGTLVTV SS (128)
H4_R98K	QVQMKQSGAEVVKPGASV KVSCTASGFNIK (115)	WVRQAPGQGLEW IG (123)	RVTITADTSSNTVYLQLSS LRSEDTAVYYCAT (127)	WGQGTLVTV SS (128)
H4_D100E	QVQMKQSGAEVVKPGASV KVSCTASGFNIK (115)	WVRQAPGQGLEW IG (123)	RVTITADTSSNTVYLQLSS LRSEDTAVYYCAT (127)	WGQGTLVTV SS (128)
H1_R98K	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGFNIK (113)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (125)	WGQGTLVTV SS (128)
H1_R98K_K23T	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCTASGFNIK (116)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (125)	WGQGTLVTV SS (128)
H1_R98K_L4M	QVQMVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGFNIK (117)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (125)	WGQGTLVTV SS (128)
H1_R98K_L4M_K23T	QVQMVQSGAEVKKPGASV KVSCTASGFNIK (118)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (125)	WGQGTLVTV SS (128)
H1_R98K_L4M_V5K	QVQMKQSGAEVKKPGASV KVSCKASGFNIK (119)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (125)	WGQGTLVTV SS (128)
H1_R98K_L4M_V5K_K23T	QVQMKQSGAEVKKPGASV KVSCTASGFNIK (114)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (125)	WGQGTLVTV SS (128)
H1_R98K_V5K	QVQLKQSGAEVKKPGASV KVSCKASGFNIK (120)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (125)	WGQGTLVTV SS (128)
H1_R98K_V5K_K23T	QVQLKQSGAEVKKPGASV KVSCTASGFNIK (121)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (125)	WGQGTLVTV SS (128)
H2_R98K	QVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGFNIK (113)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSSNTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (126)	WGQGTLVTV SS (128)
H3_R98K	QVQMKQSGAEVKKPGASV KVSCTASGFNIK (114)	WVRQAPGQGLEW MG (122)	RVTITADTSSNTVYMELSS LRSEDTAVYYCAT (126)	WGQGTLVTV SS (128)

* 표 4 에 기재된 중쇄 프레임워크 영역은 CDR 에 대한 Kabat 넘버링 시스템의 경계에 기반하여 결정된다. 환언하면, VH CDR 은 Kabat 에 의해 결정되며, 프레임워크 영역은 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4 의 형식으로 가변 영역의 CDR 을 둘러싼 아미노산 잔기이다.

표 5. 예시적인 항-LAG-3 항체의 경쇄 프레임워크(FR) 아미노산 서열. *

VL	VL FR1 (서열번호:)	VL FR2 (서열번호:)	VL FR3 (서열번호:)	VL FR4 (서열번호:)
L0	EIVLTQSPGTLSLSP GERATLSC (129)	WYQQKPGQAPRL LIY (132)	GIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYC (136)	FGQGTKVEIK (139)
L1	EIVLTQSPGTLSLSP GERATLSC (129)	WYQQKPGQAPRL LIY (132)	GIPDRFSGSGSGTSYTLT ISRLEPEDFAVYYC (137)	FGQGTKVEIK (139)
L2	EILLTQSPGTLSLSP GERATLSC (130)	WFQQKPGQAPRL LIY (133)	GIPDRFSGSGSGTSYTLT ISRLEPEDFAVYYC (137)	FGQGTKVEIK (139)

[0226]

VL	VL FR1 (서열번호:)	VL FR2 (서열번호:)	VL FR3 (서열번호:)	VL FR4 (서열번호:)
L3	EILLTQSPGTLSLSP GERATLSC (130)	WFQQKPGQAPRL WIY (134)	GVPDRFSGSGSGTSYTLT ISRLEPEDFAVYYC (138)	FGQGTKVEIK (139)
L4	EILLTQSPGTLSLSP GERATLTC (131)	WFQQKPGQSPRL WIY (135)	GVPDRFSGSGSGTSYTLT ISRLEPEDFAVYYC (138)	FGQGTKVEIK (139)

* 표 5 에 기재된 경쇄 프레임워크 영역은 CDR 에 대한 Kabat 넘버링 시스템의 경계에 기반하여 결정된다. 환언하면, VL CDR 은 Kabat 에 의해 결정되며, 프레임워크 영역은 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4 의 형식으로 가변 영역의 CDR 을 둘러싼 아미노산 잔기이다.

표 6. 예시적인 첫과 항-LAG-3 항체.

항체	중쇄 가변 영역 서열번호:	경쇄 가변 영역 서열번호:
P01C09	1	2
P05E01	3	4
P01A12	5	6
P13B01	7	8
P13C10	9	10
P13C08	11	12
P13E02	13	10
P13F02	14	10
P13B02	15	16
P13A06	17	18
P14C04	19	8
P14A04	20	21
P15F06	22	23
P13B03	24	10
P15C02	9	25
P16D04	9	26
P13F01	20	2
P13A04	27	28
P16H05	29	30
P13F09	31	32
P13G01	33	34
P13H05	35	10
P13D04	36	37
P14G01	38	21
P14G03	39	40
P13G05	9	2
P13F06	9	41
P13B11	42	43
P14F01	9	44
P14F06	45	32
P13D05	46	47
P13G04	48	10

[0227]

항체	중쇄 가변 영역 서열번호:	경쇄 가변 영역 서열번호:
P15E06	20	49
P15G05	33	50
P15B06	51	52
P14B07	53	8
P05E03	38	2
P13C06	54	55

[0228]

표 7. 예시적인 인간화된 항-LAG-3 항체. *

항체	중쇄 가변 영역 (서열번호:)	경쇄 가변 영역 (서열번호:)
P13B02-01	H0 (56)	L0 (73)
P13B02-02	H0 (56)	L1 (74)
P13B02-03	H0 (56)	L2 (75)
P13B02-04	H0 (56)	L3 (76)
P13B02-05	H0 (56)	L4 (77)
P13B02-06	H1 (57)	L0 (73)
P13B02-07	H1 (57)	L1 (74)
P13B02-08	H1 (57)	L2 (75)
P13B02-09	H1 (57)	L3 (76)
P13B02-10	H1 (57)	L4 (77)
P13B02-11	H2 (58)	L0 (73)
P13B02-12	H2 (58)	L1 (74)
P13B02-13	H2 (58)	L2 (75)
P13B02-14	H2 (58)	L3 (76)
P13B02-15	H2 (58)	L4 (77)
P13B02-16	H3 (59)	L0 (73)
P13B02-17	H3 (59)	L1 (74)
P13B02-18	H3 (59)	L2 (75)
P13B02-19	H3 (59)	L3 (76)
P13B02-20	H3 (59)	L4 (77)
P13B02-21	H4 (60)	L0 (73)
P13B02-22	H4 (60)	L1 (74)
P13B02-23	H4 (60)	L2 (75)
P13B02-24	H4 (60)	L3 (76)
P13B02-25	H4 (60)	L4 (77)
P13B02-26	H4_R98K (61)	L4 (77)
P13B02-27	H4_D100E (62)	L4 (77)
P13B02-28	H1_R98K (63)	L0 (73)
P13B02-29	H1_R98K_K23T (64)	L0 (73)
P13B02-30	H1_R98K_L4M (65)	L0 (73)
P13B02-31	H1_R98K_L4M_K23T (66)	L0 (73)
P13B02-32	H1_R98K_L4M_V5K (67)	L0 (73)
P13B02-33	H1_R98K_L4M_V5K_K23T (68)	L0 (73)
P13B02-34	H1_R98K_V5K (69)	L0 (73)
P13B02-35	H1_R98K_V5K_K23T (70)	L0 (73)
P13B02-36	H2_R98K (71)	L0 (73)
P13B02-37	H3_R98K (72)	L0 (73)

[0229]

표 8. 인간 생식계열 서열.

서열번호:	설명	아미노산 서열
153	IGHV1-46*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINP SGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
154	IGHV1-69-2*01	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDYYMHWVQQAPGKGLEWMGLVDP EDGETIYAEKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT
155	IGHV1-3*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINA GNGNTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
156	IGHV1-24*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDP EDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAT
157	IGHV1-2*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINP NSGGTNYAQKFQGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCAR
158	IGHV1-45*01	QMQLVQSGAEVKKTGSSVKVSCKASGYTFTYRYLHWVRQAPGQALEWMGWITP FNGNTNYAQKFQDRVTITRDRSMSTAYMELSSLRSEDTAMYYCAR
159	IGHV1-18*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISA YNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR
200	IGHJ1*01	AEYFQHWGQGTLVTVSS
160	IGKV3-20*01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP
161	IGKV3D-15*01 또는 IGKV3-15*01	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWP
162	IGKV3D-20*01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGASQSVSSSYLAWYQQKPGLAPRLLIYDAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP
163	IGKV3D-7*01	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGAS TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPP
164	IGKV1-9*01	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAST LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYP
165	IGKV3-11*01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWP
201	IGKJ1*01	WTFGQGTKVEIK

[0230]

표 9. LAG-3 의 예시적인 서열.

서열번호:	설명	아미노산 서열
166	인간 LAG-3 미성숙한 단백질 (P18627-1)	MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGAEVPVVWAQEGAPAQLPCSPT IPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPR PRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRAD AGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSF SRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPW GCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGV GTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSQAQAGTYTCHIH LQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSL DTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSP GAQRSGRAPGALPAGHLLLFLILGVLSLLLLVTGAFGFHLWRRQWRPR RFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL
167	인간 LAG-3 성숙한 단백질	VPVVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAP GHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDE RGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQAS MTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPH HHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLEPPTP LTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNG DFTLRLEDVSQAQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSL GKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQC QLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLILGVLSL LLLVTGAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEP EPEPEPEPEPEPEPEQL
210	인간 LAG-3 성숙한 단백질	LQPGAEVPVVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSG PPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPR VQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRL GQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVR ESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLE PPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTG DNGDFTLRLEDVSQAQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGS PGSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQP WQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLILG VLSLLLLVTGAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEP EPEPEPEPEPEPEPEPEQL
217	인간 LAG-3 단편	LQPGAEVPVVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSG PPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPR VQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRL GQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVR ESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLE PPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTG DNGDFTLRLEDVSQAQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGS PGSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQP WQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHL
199	인간 LAG-3 30 아미노산 루프	GPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRY
211	LAG-3 에피토프	PTIPLQD
212	LAG-3 에피토프	SPTIPLQD
213	LAG-3 에피토프	SPTIPLQDL

[0231]

서열번호:	설명	아미노산 서열
214	LAG-3 에피토프	SPTIPLQDLS
215	LAG-3 에피토프	SPTIPLQDLSL
216	LAG-3 에피토프	SPTIPLQDLSLL

[0232]

[0233] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본 명세서의 표 1, 2, 6 및 7에 제시된 VH 도메인의 CDR 중 하나, 둘 또는 모두를 포함하는 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 표 1, 2, 6 및 7에 제시된 VH 도메인 중 하나의 CDRH1을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 표 1, 2, 6 및 7에 제시된 VH 도메인 중 하나의 CDRH2를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 표 1, 2, 6 및 7에 제시된 VH 도메인 중 하나의 CDRH3을 포함한다.

[0234] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본 명세서의 표 1, 3, 6 및 7에 제시된 VL 도메인의 CDR 중 하나, 둘 또는 모두를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 표 1, 3, 6 및 7에 제시된 VL 도메인 중 하나의 CDRL1을 포함한다. 특

정 구현예에서, 항체는 표 1, 3, 6 및 7에 제시된 VL 도메인 중 하나의 CDRL2를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 표 1, 3, 6 및 7에 제시된 VL 도메인 중 하나의 CDRL3을 포함한다.

[0235] 특정 구현예에서, 항체의 CDR은 카밧 *등*, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977) 및 카밧 *등* 면역학적 관심의 단백질 서열 (1991)에 따라 결정될 수 있으며, 이들 각각은 전체적으로 참고로 포함된다.

[0236] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본 명세서의 표 1, 6 및 7에 개시된 VH의 카밧 VH CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본 명세서의 표 1, 6 및 7에 개시된 VL의 카밧 VL CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본 명세서의 표 1, 6 및 7에 개시된 항체의 카밧 VH CDR 및 카밧 VL CDR을 포함한다.

[0237] 특정 구현예에서, 항체의 CDR은 초티아 넘버링 체계에 따라 결정될 수 있으며, 이는 면역글로불린 구조적 루프의 위치를 지칭한다(*예를 들어*, 초티아 C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917; Al-Lazikani B *등*, (1997) J Mol Biol 273: 927-948; 초티아 C *등*, (1992) J Mol Biol 227: 799-817; Tramontano A *등*, (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82; 및 미국 특허 제7,709,226호 참고, 이들 모두는 전체적으로 본원에 참고로 포함됨). 전형적으로, 카밧 넘버링 규약을 사용할 때, 초티아 CDRH1 루프는 중쇄 아미노산 26 내지 32, 33 또는 34에 존재하고, 초티아 CDRH2 루프는 중쇄 아미노산 52 내지 56에 존재하고, 초티아 CDRH3 루프는 중쇄 아미노산 95 내지 102에 존재하는 반면, 초티아 CDRL1 루프는 경쇄 아미노산 24 내지 34에 존재하고, 초티아 CDRL2 루프는 경쇄 아미노산 50 내지 56에 존재하고, 초티아 CDRL3 루프는 경쇄 아미노산 89 내지 97에 존재한다. 카밧 넘버링 규약을 사용하여 넘버링될때 초티아 CDRH1 루프의 끝은 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 다르다(이는 카밧 넘버링 체계가 H35A 및 H35B에 삽입을 넣기 때문이며; 35A와 35B가 존재하지 않으면 루프는 32로 끝나고; 35A 존재하면 루프는 33에서 끝나고; 35A 및 35B가 모두 존재하면 루프는 34에서 끝난다).

[0238] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 본 명세서의 표 1, 6 및 7에 개시된 VH의 초티아 VH CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 본 명세서의 표 1, 6 및 7에 개시된 VL의 초티아 VL CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 본 명세서의 표 1, 6 및 7에 개시된 항체의 초티아 VH CDR 및 초티아 VL CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 항체는 초티아 및 카밧 CDR이 동일한 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고 카밧 CDR 및 초티아 CDR의 조합을 포함하는 단리된 항체를 제공한다.

[0239] 특정 구현예에서, 항체의 CDR은 Lefranc M-P, (1999) The Immunologist 7: 132-136 및 Lefranc M-P *등*, (1999) Nucleic Acids Res 27: 209-212에 기재된 바와 같은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 결정될 수 있으며, 이들 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. IMGT 넘버링 체계에 따르면, CDRH1은 위치 26 내지 35에 있고, CDRH2는 위치 51 내지 57에 있고, CDRH3은 위치 93 내지 102에 있고, CDRL1은 위치 27 내지 32에 있고, CDRL2는 위치 50 내지 52에 있고, 그리고 CDRL3은 위치 89 내지 97에 있다.

[0240] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 항체를 제공하며, 예를 들어 Lefranc M-P (1999) *상동* 및 Lefranc M-P *등*, (1999) *상동*에 기재된 바와 같은 IMGT 넘버링 시스템에 의해 결정된 바와 같이, 본 명세서의 표 1, 6 및 7에 개시된 항체의 CDR을 포함한다.

[0241] 특정 구현예에서, 항체의 CDR은 AbM 넘버링 체계에 따라 결정될 수 있으며, 이는 카밧 CDR 및 초티아 구조적 루프 사이의 타협을 나타내는 AbM 초가변성 영역을 지칭하며, 그리고 Oxford Molecular's AbM 항체 모델링 소프트웨어(Oxford Molecular Group, Inc.)에 의해 사용된다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고 AbM 넘버링 체계에 의해 결정된 바와 같이, 본 명세서의 표 1, 6 및 7에 개시된 항체의 CDR을 포함하는 항체를 제공한다.

[0242] 특정 구현예에서, 항체의 CDR은 MacCallum RM *등*, (1996) J Mol Biol 262: 732-745에 따라 결정될 수 있으며, 이는 전체적으로 본원에 참고로 포함된다. *또한 하기를 참조한다*: *예를 들어*, Martin A. "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains, *Antibody Engineering*, Kontermann 및 Dubel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001), 이는 전체적으로 본원에 참고로 포함된다. 특정

구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고 MacCallum RM *등*, (1996) *상동*. 에 기재된 바와 같이 본 명세서의 표 1, 6 및 7에 개시된 항체의 CDR을 포함하는 항체를 제공한다.

[0243] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 22, 24, 27, 29, 31, 33, 35, 36, 38, 39, 42, 45, 46, 48, 51, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 또는 72에 제시된 VH 도메인의 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 영역 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 21, 23, 25, 26, 28, 30, 32, 34, 37, 40, 41, 43, 44, 47, 49, 50, 52, 55, 73, 74, 75, 76, 또는 77에 제시된 VL 도메인의 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 영역 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 각각의 CDR은 카밧 정의, 초티아 정의, 카밧 정의와 초티아 정의의 조합, IMGT 넘버링 시스템, AbM 정의 또는 CDR의 MacCallum 정의에 따라 정의된다.

[0244] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 하기를 포함한다:

[0245] (a) CDRH1은 $DX_1YX_2X_3$(서열번호: 140)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서,

[0246] X_1은 T 또는 N이고,

[0247] X_2는 I 또는 M이고,

[0248] X_3은 H, Y 또는 D임; 및/또는

[0249] (b) CDRH2는 $X_1IDPANX_2X_3X_4X_5X_6X_7PX_8X_9QX_{10}$(서열번호: 142)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서,

[0250] X_1은 E, R, S, 또는 K이고,

[0251] X_2는 D 또는 G이고,

[0252] X_3은 N 또는 H이고,

[0253] X_4는 T 또는 S이고,

[0254] X_5는 K 또는 H이고,

[0255] X_6은 Y 또는 F이고,

[0256] X_7은 D 또는 A이고,

[0257] X_8은 K 또는 R이고,

[0258] X_9는 F 또는 L이고,

[0259] X_{10}은 G 또는 D임; 및/또는

[0260] (c) CDRH3은 $YX_1X_2X_3YX_4VGGX_5DY$(서열번호: 144)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서,

[0261] X_1은 Y, F, 또는 S이고,

[0262] X_2는 Y 또는 D이고,

[0263] X_3은 K 또는 R이고,

[0264] X_4는 D 또는 E이고,

[0265] X_5는 F 또는 C임; 및/또는

[0266] (d) CDRL1은 $SVSSX_1ISSSX_2LX_3$(서열번호: 147)의 아미노산 서열을 포함하고,

[0267] X_1은 S 또는 G이고,

[0268] X_2는 N 또는 T이고, 그리고

[0269] X_3은 H 또는 Y임; 및/또는

[0270] (e) CDRL2는 GTSNLAS(서열번호: 104)의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고/또는

[0271] (f) CDRL3은 $QQWX_1X_2YPX_3T$(서열번호: 149)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서,

[0272] X_1은 S, N 또는 R이고,

[0273] X_2는 S, T 또는 R이고,

[0274] X_3은 F, L, H 또는 W이다.

[0275] 특정 구현예에서, CDRH1은 $DX_1YX_2X_3$(서열번호: 141)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: X_1은 T 또는 N이고; X_2는 I 또는 M이고; 그리고 X_3은 H 또는 Y이다. 특정 구현예에서, CDRH2는 $X_1IDPANX_2X_3X_4KX_5X_6PX_7FQX_8$(서열번호: 143)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: X_1은 E, R, 또는 S이고; X_2는 D 또는 G이고; X_3은 N 또는 H이고; X_4는 T 또는 S이고; X_5는 Y 또는 F이고; X_6은 D 또는 A이고; X_7은 K 또는 R이고; 그리고 X_8은 G 또는 D이다. 특정 구현예에서, CDRH3은 $YX_1X_2X_3YDVGGX_4DY$(서열번호: 145)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: X_1은 Y, F, 또는 S이고; X_2는 Y 또는 D이고; X_3은 K 또는 R이고; 그리고 X_4는 F 또는 C이다. 특정 구현예에서, CDRH3은 $YYYX_1YX_2VGGFDY$(서열번호: 146)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: X_1은 K 또는 R이고; 그리고 X_2는 D 또는 E이다. 특정 구현예에서, CDRL1은 $SVSSSISSSNLX_1$(서열번호: 148)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: X_1은 H 또는 Y이다. 특정 구현예에서, CDRL3은 $QQWX_1SYPX_2T$(서열번호: 150)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서: X_1은 S, N, 또는 R이고; 그리고 X_2는 F, L, 또는 H이다.

[0276] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 하기를 포함한다:

[0277] (a) CDRH1은 DTYIH(서열번호: 79)의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고/또는

[0278] (b) CDRH2는 EIDPANDNTKYDPKFQG(서열번호: 90)의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고/또는

[0279] (c) CDRH3은 $YYYX_1YX_2VGGFDY$(서열번호: 146)의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, X_1은 K 또는 R이고; X_2는 D 또는 E이고; 그리고/또는

[0280] (d) CDRL1은 SVSSSISSSNLH(서열번호: 100)의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고/또는

[0281] (e) CDRL2는 GTSNLAS(서열번호: 104)의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고/또는

[0282] (f) CDRL3은 QQWSSYPFT(서열번호: 105)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0283] 특정 구현예에서, CDRH1은 서열번호: 78~82로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, CDRH2는 서열번호: 83~93로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, CDRH3은 서열번호: 94~99로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, CDRL1은 서열번호: 100~103으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, CDRL3은 서열번호: 105~112로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0284] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 78, 83, 및 94; 78, 85, 및 95; 78, 86, 및 96; 78, 86, 및 97; 78, 91, 및 94; 78, 92, 및 96; 79, 84, 및 95; 79, 88, 및 95; 79, 89, 및 95; 79, 90, 및 95; 79, 90, 및 98; 79, 90, 및 99; 80, 85, 및 96; 81, 87, 및 96; 또는, 82, 93, 및 95에 각각 제시된 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 79, 90 및 95에 각각 제시된 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으

로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 79, 90 및 98에 제시된 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함한다.

[0285] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 100, 104, 및 105; 100, 104, 및 106; 100, 104, 및 107; 100, 104, 및 109; 100, 104, 및 110; 101, 104, 및 108; 102, 104, 및 105; 102, 104, 및 112; 또는, 103, 104, 및 111에 각각 제시된 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 100, 104 및 105에 각각 제시된 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0286] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 상기 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3 영역은 서열번호: 78, 83, 94, 100, 104, 및 105; 78, 85, 95, 100, 104, 및 105; 78, 86, 96, 100, 104, 및 105; 78, 86, 96, 100, 104, 및 109; 78, 86, 96, 100, 104, 및 110; 78, 86, 96, 101, 104, 및 108; 78, 86, 96, 103, 104, 및 111; 78, 86, 97, 102, 104, 및 112; 78, 91, 94, 100, 104, 및 107; 78, 92, 96, 100, 104, 및 105; 78, 92, 96, 100, 104, 및 109; 79, 84, 95, 100, 104, 및 105; 79, 84, 95, 100, 104, 및 106; 79, 84, 95, 102, 104, 및 105; 79, 88, 95, 100, 104, 및 105; 79, 89, 95, 100, 104, 및 105; 79, 90, 95, 100, 104, 및 105; 79, 90, 98, 100, 104, 및 105; 79, 90, 99, 100, 104, 및 105; 80, 85, 96, 100, 104, 및 105; 81, 87, 96, 100, 104, 및 105; 81, 87, 96, 100, 104, 및 107; 또는, 82, 93, 95, 100, 104, 및 105에 각각 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 상기 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 영역은 서열번호: 79, 90, 95, 100, 104 및 105에 각각 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 상기 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 영역은 서열번호: 79, 90, 98, 100, 104 및 105에 각각 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0287] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본 명세서의 표 1, 2, 6 및 7의 항체의 VH CDR 중 하나, 둘 또는 셋 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 본 명세서에 기재된 1, 2, 3 또는 4개 모두의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 표 4에 제시된 1, 2, 3 또는 4개의 VH 프레임워크 영역(FR)(*예를 들어*, 표 4에서 하나의 행에 있는 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역)을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 151 또는 222의 중쇄 가변 영역 서열의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 218 또는 223의 중쇄 가변 영역 서열의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 56~72 및 220으로 구성된 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%(*예를 들어*, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 중쇄 가변 영역 서열의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열이거나 또는 이로부터 유래된 중쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하며, 상기 아미노산 서열은 IGHV1-46(*예를 들어*, 서열번호: 153의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGHV1-46*01), IGHV1-69-2(*예를 들어*, 서열번호: 154의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGHV1-69-2*01), IGHV1-3(*예를 들어*, 서열번호: 155의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGHV1-3*01), IGHV1-24(*예를 들어*, 서열번호: 156의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGHV1-24*01), IGHV1-2(*예를 들어*, 서열번호: 157의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGHV1-2*01), IGHV1-45(*예를 들어*, 서열번호: 158의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGHV1-45*01), 및 IGHV1-18(*예를 들어*, 서열번호: 159의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGHV1-18*01)로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유래된 중쇄 가변 프레임워크 영역은 20개 이하의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입, 바람직하게는 20개 이하의 아미노산 치환이 존재하지 않는다면, 상기 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유래된 중쇄 가변 프레임워크 영역은 상기 아미노산 서열로 구성되며, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 아미노산 잔기가 상응하는 비-인간 중쇄 가변 프레임워크 영역에서 유사한 위치에서 발견된 아미노산에 대해 치환된다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 153의 아미노산 서열로부터 유래된 중쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하며, 서열번호: 153의 아미노산 서열 중 적어도 하나의 아

미노산은 상응하는 비-인간 중쇄 가변 프레임워크 영역에서 유사한 위치의 아미노산으로 치환된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 4, 5, 12, 23, 27, 28, 29, 30, 48, 69, 71, 75, 76, 80, 81, 및 94로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 위치에 있으며, 상기 아미노산 위치는 카밧 넘버링 시스템에 따라 표시된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 4M, 5K, 12V, 23T, 27F, 28N, 29I, 30K, 48I, 69I, 71A, 75S, 76N, 80L, 81Q, 및 94T로 구성된 군으로부터 선택되며, 상기 아미노산 치환 위치는 카밧 넘버링 시스템에 따라 표시된다. 다른 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 4, 27, 28, 29, 30, 69, 71, 및 94로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 위치에 존재하며, 상기 아미노산 위치는 카밧 넘버링 시스템에 따라 표시된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 4M, 27F, 28N, 29I, 30K, 69I, 71A, 및 94T로 구성된 군으로부터 선택되며, 아미노산 치환의 위치는 카밧 넘버링 시스템에 따라 표시된다.

[0288] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본 명세서의 표 1, 3, 6 및 7의 항체의 VL CDR 중 하나, 둘 또는 셋 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역(VH)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 본 명세서에 기재된 1, 2, 3 또는 4개 모두의 VL 프레임워크 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 표 5에 제시된 1, 2, 3 또는 4개 모두의 VL 프레임워크 영역(FR)(*예를 들어*, 표 5에서 하나의 행에 있는 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역)을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 152 또는 224의 경쇄 가변 영역 서열의 1, 2, 3 또는 4개 모두의 프레임워크 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 73~77로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역 서열의 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%(*예를 들어*, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 경쇄 가변 영역 서열의 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 유전자에 의해 코딩된 아미노산 서열이거나 또는 이로부터 유래된 경쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하며, 상기 아미노산 서열은 IGKV3-20(*예를 들어*, 서열번호: 160의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGKV3-20*01), IGKV3D-15(*예를 들어*, 서열번호: 161의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGKV3D-15*01), IGKV3-15(*예를 들어*, 서열번호: 161의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGKV3-15*01), IGKV3D-20(*예를 들어*, 서열번호: 162의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGKV3D-20*01), IGKV3D-7(*예를 들어*, 서열번호: 163의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGKV3D-7*01), IGKV1-9(*예를 들어*, 서열번호: 164의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGKV1-9*01), 및 IGKV3-11(*예를 들어*, 서열번호: 165의 아미노산 서열을 갖는, *예를 들어*, IGKV3-11*01)로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유래된 경쇄 가변 프레임워크 영역은 20개 이하의 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입, 바람직하게는 20개 이하의 아미노산 치환이 존재하지 않는다면, 상기 아미노산 서열로 구성된다. 특정 구현예에서, 상기 아미노산 서열로부터 유래된 경쇄 가변 프레임워크 영역은 상기 아미노산 서열로 구성되며, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 아미노산 잔기가 상응하는 비-인간 경쇄 가변 프레임워크 영역에서 유사한 위치에서 발견된 아미노산에 대해 치환된다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 160의 아미노산 서열로부터 유래된 경쇄 가변 프레임워크 영역을 포함하며, 서열번호: 160의 아미노산 서열 중 적어도 하나의 아미노산은 상응하는 비-인간 경쇄 가변 프레임워크 영역에서 유사한 위치의 아미노산으로 치환된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 3, 22, 36, 43, 47, 58, 70, 및 71로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 위치에 있으며, 상기 아미노산 위치는 카밧 넘버링 시스템에 따라 표시된다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 3L, 22T, 36F, 43S, 47W, 58V, 70S, 및 71Y로 구성된 군으로부터 선택되며, 상기 아미노산 치환 위치는 카밧 넘버링 시스템에 따라 표시된다.

[0289] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 본 명세서의 표 1, 2, 6 및 7의 항체의 VH CDR 중 하나, 둘 또는 셋 모두를 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)(*예를 들어*, 표 2에서 하나의 행에 있는 VH CDR) 및 표 1, 3, 6 및 7의 항체의 VL CDR 중 하나, 둘 또는 셋 모두를 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)(*예를 들어*, 표 3에서 하나의 행에 있는 VL CDR)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 본 명세서에 기재된 VH 프레임워크 영역 및 VL 프레임워크 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 표 4에 제시된 VH 프레임워크 영역(FR)(*예를 들어*, 표 4에서 하나의 행에 있는 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역) 및 표 5에 제시된 VL 프레임워크 영역(FR)(*예를 들어*, 표 5에서 하나의 행에 있는 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역)을 포함한다.

[0290] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 79, 90 및 95; 또는 79, 90 및 98에 제시된 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유래된 1, 2, 3 또는 4개 모두의 VH 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 표 4에 기재된 항체의 VH 프레임워크 영

역을 포함한다.

[0291] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 100, 104, 및 105에 제시된 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유래된 1, 2, 3 또는 4개 모두의 VL 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 표 5에 기재된 항체의 VL 프레임워크 영역을 포함한다.

[0292] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 영역은 각각 서열번호: 79, 90, 95, 100, 104, 및 105; 또는 79, 90, 98, 100, 104, 및 105에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 인간 또는 영장류 항체의 VH로부터 유래된 1, 2, 3 또는 4개 모두의 VH 프레임워크 영역 및 인간 또는 영장류 항체의 VL로부터 유래된 1, 2, 3 또는 4개 모두의 VL 프레임워크 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 표 4 및 표 5에 각각 제시된 항체의 VH 프레임워크 영역 및 VL 프레임워크 영역을 포함한다.

[0293] 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 151 또는 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 218 또는 223의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 220, 66, 67, 68, 69, 70, 71 또는 72에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%(*예를 들어*, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 220, 66, 67, 68, 69, 70, 71 또는 72에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 선택적으로 상기 중쇄 가변 영역의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환된다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 65에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 220에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 Q이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 168, 225, 169, 226, 170, 227, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 또는 186에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하며, 선택적으로, 상기 중쇄의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환된다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 168에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 225에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 Q이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 169에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 226에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 Q이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 170에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 227에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 227에서 X는 Q이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 227에서 X는 파이로글루타메이트이다.

[0294] 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 152 또는 224의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 73, 74, 75, 76 또는 77에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%(*예를 들어*, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 73, 74, 75, 76 또는 77에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 선택적으로 경쇄 가변 영역의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환된다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 221에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 221에서 X는 E이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 221에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 187, 188, 189, 190 또는 191에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 선택적으로 경쇄의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환된다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 187에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 228에 제

시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다.

[0295] 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 151 또는 222의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 152 또는 224의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 218 또는 223의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 152 또는 224의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 서열번호: 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 220, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 또는 72에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%(*예를 들어*, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 73, 221, 74, 75, 76, 또는 77에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%(*예를 들어*, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 220, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 또는 72에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호: 73, 221, 74, 75, 76, 또는 77에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 56 및 73; 56 및 74; 56 및 75; 56 및 76; 56 및 77; 57 및 73; 57 및 74; 57 및 75; 57 및 76; 57 및 77; 58 및 73; 58 및 74; 58 및 75; 58 및 76; 58 및 77; 59 및 73; 59 및 74; 59 및 75; 59 및 76; 59 및 77; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 60 및 76; 60 및 77; 61 및 77; 62 및 77; 63 및 73; 64 및 73; 65 및 73; 220 및 73; 65 및 221; 220 및 221; 66 및 73; 67 및 73; 68 및 73; 69 및 73; 70 및 73; 71 및 73; 또는 72 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 56 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 220 및 221에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 Q이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 221에서 X는 E이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 221에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 Q이고, 서열번호: 221에서 X는 E이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 Q이고, 서열번호: 221에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 221에서 X는 E이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 220에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 221에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 56 및 74에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 56 및 75에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 56 및 76에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 56 및 77에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 57 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 57 및 74에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 57 및 75에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 57 및 76에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 57 및 77에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 58 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 58 및 74에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 58 및 75에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 58 및 76에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 58 및 77에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 59 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 59 및 74에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 59 및 75에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 59 및 76에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역

을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 59 및 77에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 60 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 60 및 74에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 60 및 75에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 60 및 76에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 60 및 77에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 61 및 77에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 62 및 77에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 63 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 64 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 65 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 66 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 67 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 68 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 69 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 70 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 71 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 각각 서열번호: 72 및 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환되었다. 특정 구현예에서, 경쇄 가변 영역의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환되었다. 특정 구현예에서, 중쇄 가변 영역의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환되고, 경쇄 가변 영역의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환되었다.

[0296] 특정 구현예에서, 본 발명은 각각 서열번호: 1 및 2; 3 및 4; 5 및 6; 7 및 8; 9 및 10; 11 및 12; 13 및 10; 14 및 10; 15 및 16; 17 및 18; 19 및 8; 20 및 21; 22 및 23; 24 및 10; 9 및 25; 9 및 26; 20 및 2; 27 및 28; 29 및 30; 31 및 32; 33 및 34; 35 및 10; 36 및 37; 38 및 21; 39 및 40; 9 및 2; 9 및 41; 42 및 43; 9 및 44; 45 및 32; 46 및 47; 48 및 10; 20 및 49; 33 및 50; 51 및 52; 53 및 8; 38 및 2; 또는 54 및 55에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체와 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 대한 결합에 대해 교차-경쟁하는 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 대한 결합에 대해 각각 서열번호: 56 및 73; 56 및 74; 56 및 75; 56 및 76; 56 및 77; 57 및 73; 57 및 74; 57 및 75; 57 및 76; 57 및 77; 58 및 73; 58 및 74; 58 및 75; 58 및 76; 58 및 77; 59 및 73; 59 및 74; 59 및 75; 59 및 76; 59 및 77; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 60 및 76; 60 및 77; 61 및 77; 62 및 77; 63 및 73; 64 및 73; 65 및 73; 220 및 73; 65 및 221; 220 및 221; 66 및 73; 67 및 73; 68 및 73; 69 및 73; 70 및 73; 71 및 73; 또는 72 및 73에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체와 교차-경쟁하는 단리된 항체를 제공한다.

[0297] 특정 구현예에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 항체로서 LAG-3의 동일한, 또는 중첩 에피토프(*예를 들어*, 인간 LAG-3의 에피토프)에 결합하는 단리된 항체, *예를 들어* 각각 서열번호: 1 및 2; 3 및 4; 5 및 6; 7 및 8; 9 및 10; 11 및 12; 13 및 10; 14 및 10; 15 및 16; 17 및 18; 19 및 8; 20 및 21; 22 및 23; 24 및 10; 9 및 25; 9 및 26; 20 및 2; 27 및 28; 29 및 30; 31 및 32; 33 및 34; 35 및 10; 36 및 37; 38 및 21; 39 및 40; 9 및 2; 9 및 41; 42 및 43; 9 및 44; 45 및 32; 46 및 47; 48 및 10; 20 및 49; 33 및 50; 51 및 52; 53 및 8; 38 및 2; 또는 54 및 55에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 항체로서 LAG-3의 동일한, 또는 중첩 에피토프(*예를 들어*, 인간 LAG-3의 에피토프)에 결합하는 단리된 항체, *예를 들어* 각각 서열번호: 56 및 73; 56 및 74; 56 및 75; 56 및 76; 56 및 77; 57 및 73; 57 및 74; 57 및 75; 57 및 76; 57 및 77; 58 및 73; 58 및 74; 58 및 75; 58 및 76; 58 및 77; 59 및 73; 59 및 74; 59 및 75; 59 및 76; 59 및 77; 60 및 73; 60 및 74; 60 및 75; 60 및 76; 60 및 77; 61 및 77; 62 및 77; 63 및 73; 64 및 73; 65 및 73; 220 및 73; 65 및 221; 220 및 221; 66 및 73; 67 및 73; 68 및 73; 69 및 73; 70 및 73; 71 및 73; 또는 72 및 73에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 항체의 에피토프는 *예를 들어*, NMR 분광법, 표면

플라즈몬 공명(BIAcore®), X-선 회절 결정학 연구, ELISA 검정, 질량 분광분석법과 결합된 수소/중수소 교환(*예를 들어*, 액체 크로마토그래피 전기분무 질량 분광분석법), 어레이-기반 올리고-펩타이드 스캐닝 검정, 및/또는 돌연변이유발 맵핑(*예를 들어*, 부위 지향적 돌연변이유발 맵핑)에 의해 결정될 수 있다. X-선 결정학을 위해, 결정화는 당해 분야에서 공지된 임의의 방법을 사용하여 달성될 수 있다(*예를 들어*, Giege R *등*, (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1-23; Chayen NE (1997) 구조 5: 1269-1274; McPherson A (1976) J Biol Chem 251: 6300-6303, 이들 모두는 전체적으로 본원에 참고로 포함됨). 항체:항원 결정은 잘 알려진 X-선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있으며, 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 X-PLOR(Yale University, 1992, Molecular Simulations, Inc. 배포; *예를 들어*, Meth Enzymol (1985) 용적 114 & 115, eds Wyckoff HW *등*; 미국 특허출원 번호 2004/0014194), 및 BUSTER (Bricogne G (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P *등*, (2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10): 1316-1323 *참고*, 이들 모두는 전체가 본원에 참고로 포함됨)를 사용하여 정제될 수 있다. 돌연변이유발 맵핑 연구는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 기술을 포함하는 돌연변이유발 기술에 대한 설명은 *예를 들어*, Champe M *등*, (1995) *상동* 및 Cunningham BC & 웰들 JA (1989)를 *참고한다*. 특정 구현예에서, 항체의 에피토프는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 연구를 사용하여 결정된다. 또한, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)의 동일한, 또는 중첩 에피토프를 인식하고 결합하는 항체는 일상적인 기술, 예컨대 면역검정을 사용하여, 예를 들어 한 항체가 표적 항원에 대한 다른 항체의 결합을 차단할 수 있는 능력을 나타냄으로써, 즉 경쟁적 결합 검정에 의해 확인할 수 있다. 경쟁적 결합 검정은 또한 두 항체가 에피토프에 대해 유사한 결합 특이성을 갖는지 여부를 결정하는데 사용될 수 있다. 경쟁적 결합은 시험중인 면역글로불린이 공통 항원, 예컨대 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 대한 기준 항체의 특이적 결합을 억제하는 검정에서 결정될 수 있다. 수많은 유형의 경쟁적 결합 검정, 예를 들어: 고상 직접 또는 간접적 방사선면역검정(RIA), 고상 직접 또는 간접적 효소 면역검정(EIA), 샌드위치 경쟁 검정(Stahli C *등*, (1983) 방법 Enzymol 9: 242-253 참고); 고상 직접 바이오틴-아비딘 EIA(Kirkland TN *등*, (1986) J Immunol 137: 3614-9 참고); 고상 직접 표지된 검정, 고상 직접 표지된 샌드위치 검정(Harlow E & Lane D,(1988) 항체: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press 참고); I-125 표지를 사용한 고상 직접 표지 RIA(Morel GA *등*, (1988) Mol Immunol 25(1): 7-15 참고); 고상 직접 바이오틴-아비딘 EIA(Cheung RC *등*, (1990) Virology 176: 546-52 참고); 및 직접 표지된 RIA(Moldenhauer G *등*, (1990) Scand J Immunol 32: 77-82 참고)가 공지되어 있으며, 이들은 모두 본원에 그 전체가 참고로 포함된다. 전형적으로, 상기 검정은 고체 표면에 결합된 정제된 항원(LAG-3, *예를 들어*, 인간 LAG-3) 또는 상기 중 하나를 갖는 세포, 비표지된 시험 면역글로불린 및 표지된 기준 면역글로불린의 사용을 포함한다. 경쟁적 억제는 시험 면역글로불린의 존재하에 고체 표면 또는 세포에 결합된 표지의 양을 측정함으로써 측정될 수 있다. 일반적으로, 시험 면역글로불린은 과량으로 존재한다. 일반적으로 경쟁 항체가 과잉으로 존재할 때, 공통 항원에 대한 기준 항체의 특이적 결합을 적어도 50~55%, 55~60%, 60~65%, 65~70%, 70~75% 이상 억제할 것이다. 경쟁 항원 검정은 표지된 항원 또는 표지된 항체를 사용하여 다수의 상이한 포맷으로 구성될 수 있다. 이 검정의 일반적인 버전에서 항원은 96-웰 플레이트에 고정된다. 항원에 대한 표지된 항체의 결합을 차단하는, 비표지된 항체의 능력을 방사성 또는 효소 라벨을 사용하여 측정한다. 보다 상세한 내용은 예를 들어 Wagener C *등*, (1983) J Immunol 130: 2308-2315; Wagener C *등*, (1984) J Immunol 방법 68: 269-274; Kuroki M *등*, (1990) 암 Res 50: 4872-4879; Kuroki M *등*, (1992) Immunol Invest 21: 523-538; Kuroki M *등*, (1992) Hybridoma 11: 391-407 및 Antibodies: A Laboratory Manual, Ed Harlow E & Lane D editors *상동*, pp. 386-389를 참고하며, 이들은 모두 본원에 참고로 포함된다.

[0298] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 168, 225, 169, 226, 170, 227, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 또는 186에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하며, 상기 중쇄의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환되었다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 168에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 225에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 Q이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 169에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 226에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 Q이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 170에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 227에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호:

227에서 X는 Q이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 227에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 171에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 172에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 173에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 174에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 175에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 176에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 177에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 178에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 179에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 180에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 181에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 182에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 183에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 184에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 185에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 186에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환되었다.

[0299] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 187, 228, 188, 189, 190, 또는 191에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며, 선택적으로 경쇄의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환되었다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 187에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 228에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 188에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 189에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 190에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체는 서열번호: 191에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 경쇄의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환되었다.

[0300] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 168의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 225의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 Q이고, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 225에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다.

[0301] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 169의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 226의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 Q이고, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 226에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다.

[0302] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 170의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 227의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 228의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 서열번호: 227에서 X는 Q이고, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타메이트이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 227에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 228에서 X는 E이다. 특정 구현예에서, 서열번호: 227에서 X는 파이로글루타메이트이고, 서열번호: 228에서 X는 파이로글루타

메이트이다.

[0303] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 171의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 172의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 173의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 174의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 175의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 176의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 177의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 178의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 180의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 181의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 182의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 183의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 184의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 185의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하고, 상기 항체는 서열번호: 186의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 187의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 중쇄의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환된다. 특정 구현예에서, 경쇄의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환된다. 특정 구현예에서, 중쇄의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환되고, 경쇄의 위치 1의 아미노산 잔기는 파이로글루타메이트로 전환된다.

[0304] 임의의 Ig 불변 영역이 본 명세서에 개시된 항체에서 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, Ig 영역은 인간 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY 면역글로불린 분자, 면역글로불린 분자의 임의의 부류(*예를 들어*, IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, 및 IgA_2), 또는 임의의 하위부류(*예를 들어*, IgG_{2a} 및 IgG_{2b})이다.

[0305] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 192, 193, 194, 195, 196, 197, 208, 또는 209의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 194의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 195의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 198의 아미노산

서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 219의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0306] 특정 구현예에서, 항체의 하나 이상의 기능적 특성, 예컨대 혈청 반감기, 보체 고착, Fc 수용체 결합 및/또는 항원-의존적 세포 세포독성을 변경시키기 위해, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, 본 명세서에 기재된 항체의 Fc 영역(*예를 들어*, CH2 도메인(인간 IgG_1의 잔기 231~340) 및/또는 CH3(인간 IgG_1의 잔기 341~447) 및/또는 힌지 영역에 하나, 둘 또는 그 이상의 돌연변이(*예를 들어*, 아미노산 치환)가 도입된다.

[0307] 특정 구현예에서, *예를 들어*, 미국 특허 제5,677,425호에 기재된 바와 같이 힌지 영역내 시스테인 잔기의 수가 변경(*예를 들어*, 증가 또는 감소)되도록 Fc 영역의 힌지 영역(CH1 도메인)에 하나, 둘 또는 그 이상의 아미노산 돌연변이(*예를 들어*, 아미노산 치환, 삽입 또는 결실)가 도입된다. CH1 도메인의 힌지 영역내 시스테인 잔기의 수는 *예를 들어* 경쇄 및 중쇄의 조립을 촉진하거나 항체의 안정성을 변경(*예를 들어*, 증가 또는 감소)시키기 위해 변경될 수 있다.

[0308] 특정 구현예에서, *생체내* 항체의 반감기를 변경(*예를 들어*, 증가 또는 감소)하도록 IgG 불변 도메인, 또는 이의 FcRn-결합 단편(바람직하게는, Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편)에 하나, 둘 또는 그 이상의 돌연변이(*예를 들어*, 아미노산 치환, 삽입 또는 결실)이 도입된다. 예를 들어 *생체내* 항체의 반감기를 변경(예를 들어, 감소 또는 증가)시킬 돌연변이의 예에 대하여, *예를 들어*, 국제 공개 번호 WO 02/060919; WO 98/23289; 및 WO 97/34631; 및 미국 특허 제5,869,046호, 제6,121,022호, 제6,277,375호 및 제6,165,745호를 참고하며, 이들은 모두 전체적으로 참고로 포함된다. 일부 구현예에서, 하나, 둘 또는 그 이상의 아미노산 돌연변이(*예를 들어*, 치환, 삽입 또는 결실)가 IgG 불변 도메인 또는 이의 FcRn-결합 단편(바람직하게는 Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편)에 도입되어, *생체내* 항체의 반감기를 감소시킨다. 다른 구현예에서, IgG 불변 도메인 또는 그의 FcRn-결합 단편(바람직하게는 Fc 또는 힌지-Fc 도메인 단편)에 하나, 둘 또는 그 이상의 아미노산 돌연변이(*예를 들어*, 치환, 삽입 또는 결실)가 도입되어, *생체내* 항체의 반감기를 증가시킨다. 특정 구현예에서, 항체는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, 제2 불변(CH2) 도메인(인간 IgG_1의 잔기 231~340) 및/또는 제3 불변(CH3) 도메인(인간 IgG_1의 잔기 341~447)에 하나 이상의 아미노산 돌연변이(*예를 들어*, 치환)을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체의 IgG_1의 불변 영역은 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, 위치 252에서의 메티오닌(M)의 티로신(Y)으로의 치환, 위치 254에서의 세린(S)의 트레오닌(T)으로의 치환, 및 위치 256에서의 트레오닌(T)의 글루탐산(E)으로의 치환을 포함하며, 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 본원에 전체적으로 참고로 포함된 미국 특허 제7,658,921호를 *참조한다*. "YTE 돌연변이체"로 불리는 이 유형의 돌연변이 IgG는 동일한 항체의 야생형 버전과 비교하여 4배 증가된 반감기를 나타내는 것으로 밝혀졌다(Dall'Acqua WF 등, (2006) J Biol Chem 281: 23514-24 참고, 이들은 전체적으로 참고로 본원에 포함됨). 특정 구현예에서, 항체는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, 위치 251~257, 285~290, 308~314, 385~389, 및 428~436의 아미노산 잔기의 1, 2, 3 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함하는 IgG 불변 도메인을 포함한다.

[0309] 일부 구현예에서, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, 본 명세서에 기재된 항체의 Fc 영역(*예를 들어*, CH2 도메인(인간 IgG_1의 잔기 231~340) 및/또는 CH3 도메인(인간 IgG_1의 잔기 341~447) 및/또는 힌지 영역에 하나, 둘 또는 그 이상의 돌연변이(*예를 들어*, 아미노산 치환)가 도입되어, 효과기 표면 상의 Fc 수용체(*예를 들어*, 활성화된 Fc 수용체)에 대한 항체의 친화도를 증가 또는 감소시킨다. Fc 수용체에 대한 항체의 친화도를 감소 또는 증가시키는 항체의 Fc 영역내 돌연변이 및 상기 돌연변이를 Fc 수용체 또는 이의 단편에 도입하기 위한 기술은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. Fc 수용체에 대한 항체의 친화도를 변경시키기 위해 제조될 수 있는 항체의 Fc 수용체에서의 돌연변이의 예는 *예를 들어*, Smith P 등, (2012) PNAS 109: 6181-6186, 미국 특허 제6,737,056호 및 국제 공개 WO 02/060919; WO 98/23289; 및 WO 97/34631에 기재되어 있으며, 이들 모두는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0310] 추가의 구현예에서, IgG 불변 도메인 Fc 영역에 하나, 둘 또는 그 이상의 아미노산 치환이 도입되어, 항체의 효과기 기능을 변경시킨다. 예를 들어, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있어, 항체는 효과기 리간드에 대해 변경된 친화성을 가지지만, 모 항체의 항원-결합 능력을 보유한다. 친화성이 변경되는 효과기 리간드는 예를 들어, Fc 수용체 또는 보체의 C1 성분일 수 있다. 이러한 접근법은 미국 특허 제5,624,821호 및 제5,648,260호에 더욱 상세히 기술되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다. 일부 구현예에서, 불변 영역 도메인의 (점 돌연변이 또는 다른 수단을 통한) 결실 또는 불활성화는 순환 항체의

Fc 수용체 결합을 감소시켜 종양 국재화를 증가시킬 수 있다. *예를 들어*, 불변 도메인을 결실 또는 불활성화하여 종양 국재화를 증가시키는 돌연변이에 대한 설명을 위해, 미국 특허 제5,585,097호 및 제8,591,886호를 참조하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 특정 구현예에서, Fc 수용체 결합을 감소시킬 수 있는, Fc 영역상의 잠재적인 글리코실화 부위를 제거하기 위해 본 명세서에 기재된 항체의 Fc 영역에 하나 이상의 아미노산 치환이 도입될 수 있다(*예를 들어*, Shields RL *등*, (2001) J Biol Chem 276: 6591-604를 참고, 전체적으로 본원에 참고로 포함됨). 다양한 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체의 불변 영역에서의 하기 돌연변이 중 하나 이상이 생성될 수 있다: EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, N297A 치환; N297Q 치환; L235A 치환 및 L237A 치환; L234A 치환 및 L235A 치환; E233P 치환; L234V 치환; L235A 치환; C236 결실; P238A 치환; D265A 치환; A327Q 치환; 또는 P329A 치환. 특정 구현예에서, D265A, P329A 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이는 본 명세서에 기재된 항체의 불변 영역에서 생성될 수 있다.

[0311] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, N297Q 또는 N297A 아미노산 치환을 갖는 IgG_1의 불변 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, D265A, P329A 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이를 갖는 IgG_1의 불변 도메인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, L234A, L235A 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 돌연변이를 갖는 IgG_1의 불변 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, 인간 IgG_1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265에 상응하는 위치에서 본 명세서에 기재된 항체의 불변 영역의 아미노산 잔기는 각각 L이 아니거나, L, 및 D를 나타낸다. 이 접근법은 전체적으로 본원에 참고로 포함된 국제 공개 WO 14/108483호에 상세히 기술되어있다. 특정 구현예에서, 인간 IgG_1 중쇄의 위치 L234, L235 및 D265 위치에 상응하는 아미노산은 각각 F, E 및 A; 또는 A, A 및 A이다.

[0312] 특정 구현예에서, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, 본 명세서에 기재된 항체의 불변 영역의 아미노산 잔기 329, 331 및 322로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 상이한 아미노산 잔기로 대체되어, 항체가 변경된 C1q 결합 및/또는 감소 또는 폐지된 보체 의존적 세포독성(CDC)을 갖도록 할 수 있다. 이 접근법은 미국 특허 제6,194,551호(Idusogie *등*)에 더욱 상세히 기술되어 있으며, 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체의 CH2 도메인의 N-말단 영역의 아미노산 위치 231 내지 238 내의 하나 이상의 아미노산 잔기가 변경되어, 보체를 고착시키는 항체의 능력을 변경시킨다. 이 접근법은 국제 공개 WO 94/29351에 추가로 기재되어 있으며, 이는 본 명세서에 그 전체가 참고로 포함된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체의 Fc 영역은 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC)을 매개하기 위한, 및/또는 EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, 하기 위치의 1개 이상의 아미노산을 돌연변이시킴으로써(예를 들어, 아미노산 치환을 도입함으로써) Fcγ 수용체에 대한 항체의 친화도를 증가시키는, 항체의 능력을 증가시키도록 변형된다: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438, 또는 439. 이 접근법은 국제 공개 WO 00/42072에 더 상세히 기재되어 있으며, 이는 본 명세서에 그 전체가 참고로 포함된다.

[0313] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 IgG_4 항체의 불변 영역을 포함하고, EU 넘버링 시스템에 따라 넘버링된, 중쇄의 아미노산 잔기 228에서의 세린은 프롤린으로 치환된다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 196의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 제공하며, 상기 항체는 서열번호: 197의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0314] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 임의의 불변 영역 돌연변이 또는 변형은 2개의 중쇄 불변 영역을 갖는 본 명세서에 기재된 항체의 중쇄 불변 영역 중 하나 또는 모두에 도입될 수 있다.

[0315] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고 길항제로서 기능하는 단리된 항체를 제공한다.

[0316] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고, 본 명세서에 기재된 및/또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이, 임의의 항체 없는, 또는 관련없는 항체(*예를 들어*, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)에 의한 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)

활성과 관련하여, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 활성을 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 감소시키는, 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고, 본 명세서에 기재된 및/또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이, 임의의 항체 없는, 또는 관련없는 항체(*예를 들어*, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)에 의한 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 활성과 관련하여, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 활성을 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 감소시키는, 단리된 항체를 제공한다. LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 활성의 비-제한적인 예는 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 신호전달, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 리간드(*예를 들어*, MHC 부류 II)에 대한 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 결합, 및 사이토카인(*예를 들어*, IL-2 및/또는 TNF-α) 생산의 억제를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 활성을 불활성화, 감소 또는 억제하는, 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 활성의 감소는 하기 실시예에 기재된 바와 같이 평가된다.

[0317] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고, 본 명세서에 기재된(*하기 실시예 참고*) 및/또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이, 임의의 항체 없는, 또는 관련없는 항체(*예를 들어*, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)에 의한 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)의 리간드(*예를 들어*, MHC 부류 II)에 대한 결합과 관련하여, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)의 리간드(*예를 들어*, MHC 부류 II)에 대한 결합을 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 감소시키는, 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고, 본 명세서에 기재된(*하기 실시예 참고*) 및/또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이, 임의의 항체 없는, 또는 관련없는 항체(*예를 들어*, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)에 의한 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)의 리간드(*예를 들어*, MHC 부류 II)에 대한 결합과 관련하여, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)의 리간드(*예를 들어*, MHC 부류 II)에 대한 결합을 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 감소시키는, 단리된 항체를 제공한다.

[0318] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고, 본 명세서에 기재된(*하기 실시예 참고*) 및/또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이, 임의의 항체 없는, 또는 관련없는 항체(*예를 들어*, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)에 의한 사이토카인 생산과 관련하여, 사이토카인(*예를 들어*, IL-2 및/또는 TNF-α) 생산을 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 증가시키는, 단리된 항체를 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고, 본 명세서에 기재된(*하기 실시예 참고*) 및/또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이, 임의의 항체 없는, 또는 관련없는 항체(*예를 들어*, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)에 의한 사이토카인 생산과 관련하여, 사이토카인(*예를 들어*, IL-2 및/또는 TNF-α) 생산을 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 증가시키는, 단리된 항체를 제공한다.

[0319] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고, 단독으로 또는 항-PD-1 항체(*예를 들어*, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙), 항-PD-L1 항체(*예를 들어*, 아벨루맙, 더발루맙, 또는 아테졸리주맙) 또는 항-CTLA-4 항체(*예를 들어*, 이필리무맙)와 조합하여, 본 명세서에 기재된(*하기 실시예 참고*) 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이, 임의의 항체 없는, 또는 관련없는 항체(*예를 들어*, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)에 의한 IL-2 생산과 관련하여, 스타필로코쿠스 장독소 A (SEA) 자극에 반응하여 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에서 IL-2 생산을 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 증가시키는, 단리된 항체를 제공한다.

[0320] 특정 구현예에서, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에 기재된 항체의 존재하에 스타필로코쿠스 장독소 A(SEA)로 자극된 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)는, 본 명세서에 기재된(*하기 실시예 참고*) 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 평가된 바와 같이 임의의 항체 없는, 또는 관련없는 항체(*예를 들어*, LAG-3(*예를 들어*, 사람 LAG-3)에 특이적으로 결합하지 않는 항체)에 의해 SEA로만 자극된 PBMC와

관련하여, IL-2 생산을 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 증가시킨다.

[0321] 특정 구현예에서, 본 발명은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하고, 그리고 본 명세서에 기재된(*하기* 실시예 참조) 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법으로 평가된 바와 같이, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 항체없는 TNFα 생산과 관련하여, 단독으로 또는 항-PD-1 항체(*예를 들어*, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙)와 조합하여, 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체 자극에 반응하여 종양 침윤 림프구(TIL)내 TNFα 생산을 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 증가시키는, 단리된 항체를 제공한다. 일 구현예에서, TIL은 신장 세포 암종 종양에서 유래한 것이다. 또 다른 구현예에서, TIL은 결장직장암 종양에서 유래한 것이다.

[0322] 특정 구현예에서, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에 기재된 항체의 존재하에 항-CD3 및 항-CD28 항체로 자극된 종양 침윤 림프구(TIL)는 본 명세서에 기재된(*하기* 실시예 참조) 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법으로 평가된 바와 같이, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 항체없이 항-CD3 및 항-CD28 항체로만 자극된 TIL과 관련하여, TNFα 생산을 적어도 약 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 증가된다. 일 구현예에서, TIL은 신장 세포 암종 종양에서 유래한 것이다. 또 다른 구현예에서, TIL은 결장직장암 종양에서 유래한 것이다.

[0323] **6.3 약제학적 조성물**

[0324] 생리적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제에서 원하는 정도의 순도를 갖는 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체를 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)이 본원에 제공된다(Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA). 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 용량 및 농도에서 수혜자에게 비독성이며, 완충액, 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 산화방지제; 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 염화물; 헥사메토늄 염화물; 벤즈알코늄 염화물, 벤즈에토늄 염화물; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜타놀; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10 잔기 미만) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 단당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스, 또는 덱스트린을 포함하는 기타 탄수화물; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당류, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대-이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물(*예를 들어*, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예컨대 TWEEN™, PLURONICS™ 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.

[0325] 특정 구현예에서, 본 조성물은 본 명세서에 개시된 바와 같은 하나 이상의 항-LAG-3(예를 들어, 인간 LAG-3) 항체를 포함하며, 항체의 일부에서, 중쇄 및/또는 경쇄의 N-말단 아미노산 잔기는 (예를 들어, N-말단 E 또는 Q 잔기의 유리 아미노기의 번역후 고리화의 결과로서) 파이로글루타메이트로 전환되었다. 특정 구현예에서, 조성물에서 중쇄의 적어도 50%(예를 들어, 적어도 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%)의 N-말단 아미노산 잔기가 파이로글루타메이트로 전환되었다. 특정 구현예에서, 조성물에서 경쇄의 50% 이하(예를 들어, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 또는 40% 이하)의 N-말단 아미노산 잔기가 파이로글루타메이트로 전환되었다. 특정 구현예에서, 조성물에서 중쇄의 적어도 50%(예를 들어, 적어도 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%)의 N-말단 아미노산 잔기가 파이로글루타메이트로 전환되고, 조성물에서 경쇄의 50% 이하(예를 들어, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 또는 40% 이하)의 N-말단 아미노산 잔기가 파이로글루타메이트로 전환되었다.

[0326] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 중에 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체, 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 예방 또는 치료제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 중에 본 명세서에 기재된 유효량의 항체 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 예방 또는 치료제를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 약제학적 조성물에 포함된 유일한 활성 성분이다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 활성을 억제하고, 암 또는 감염성 질환과 같은 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0327] 비경구 제제에 사용된 약제학적으로 허용가능한 담체는 수성 비히클, 비수성 비히클, 항미생물제, 등장제, 완충

액, 산화방지제, 국소 마취제, 현탁 및 분산제, 유화제, 격리 또는 킬레이트제 및 다른 약제학적으로 허용가능한 물질을 포함한다. 수성 비히클의 예는 염화나트륨 주사, 링거 주사, 등장성 덱스트로스 주사, 멸균수 주사, 덱스트로스 및 락테이트화된 링거 주사를 포함한다. 비수성 비경구 비히클은 식물성 기원의 고정유, 목화씨 오일, 옥수수 오일, 참깨 오일 및 땅콩 오일을 포함한다. 정균 또는 정진균 농도의 항미생물제는 페놀 또는 크레졸, 수은화합물, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조산 에스테르, 티메로살, 벤즈알코늄 염화물 및 벤즈에토늄 염화물을 포함하는 다중-용량 컨테이너에 포장된 비경구 제제에 첨가될 수 있다. 등장제는 염화나트륨 및 덱스트로스를 포함한다. 완충액은 포스페이트 및 시트레이트를 포함한다. 산화방지제는 중황산나트륨을 포함한다. 국소 마취제는 프로카인 하이드로클로라이드를 포함한다. 현탁 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 유화제는 폴리소르베이트(Polysorbate) 80(TWEEN® 80)을 포함한다. 금속 이온의 격리 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함한다. 약제학적 담체는 수혼화성(water miscible) 비히클을 위한 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜; 및 pH 조정을 위한 수산화나트륨, 염산, 시트르산 또는 락트산을 포함한다.

[0328] 약제학적 조성물은 대상체에게 임의의 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다. 투여 경로의 특정 예는 비강내, 경구, 폐, 경피, 진피내, 및 비경구를 포함한다. 피하, 근육내 또는 정맥내 주사에 의해 특징되는 비경구 투여 또한 본원에서 고려된다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁액, 주사 전 액체 용액 또는 현탁액 또는 에멀젼으로 적합한 고체 형태로서, 종래의 형태로 제조될 수 있다. 주사제, 용액 및 에멀젼은 또한 하나 이상의 부형제를 함유한다. 적합한 부형제는 예를 들어, 물, 염수, 덱스트로스, 글리세롤 또는 에탄올이다. 또한, 원한다면, 투여될 약제학적 조성물은 소량의 무독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 안정화제, 용해도 향상제, 및 다른 상기 제제, 예컨대 예를 들어, 아세트산나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트 및 사이클로덱스트린을 함유할 수 있다.

[0329] 항체의 비경구 투여를 위한 제제는 주사할 준비가 된 멸균 용액, 멸균 건조 가용성 생성물, 예컨대 피하 정제를 포함하는, 사용 직전에 용매와 조합될 준비가 된 동결건조된 분말, 주사할 준비가 된 멸균 현탁액, 사용 직전에 비히클과 조합될 준비가 된 멸균 건조 불용성 생성물 및 멸균 에멀젼을 포함한다. 용액은 수성 또는 비수성 중 어느 하나일 수 있다.

[0330] 정맥내 투여되는 경우, 적합한 담체는 생리 식염수 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS), 및 증점제 및 가용화제, 예컨대 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜을 함유하는 용액 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0331] 항체를 포함하는 국소 혼합물은 국소 투여 및 전신 투여에 대해 기재된 바와 같이 제조된다. 수득된 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀젼 등일 수 있고, 크림, 겔, 연고, 에멀젼, 용액, 엘릭시르, 로션, 현탁액, 팅크, 페이스트, 포말, 에어로졸, 관개, 스프레이, 좌약, 붕대, 진피 패치 또는 국소 투여에 적합한 임의의 기타 제형일 수 있다.

[0332] 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 예컨대 흡입에 의해 국소 도포를 위한 에어로졸로서 제형화될 수 있다(*예를 들어*, 미국 특허 제4,044,126호, 제4,414,209호 및 제4,364,923호 참조, 염증성 질환, 특히 천식의 치료에 유용한 스테로이드의 전달을 위한 에어로졸을 기술하고, 전체적으로 참고로 포함됨). 기도로 투여하기 위한 이들 제형은 분무기용 에어로졸 또는 용액의 형태이거나, 또는 단독으로 또는 불활성 담체, 예컨대 락토스와 조합하여 주입용 초미세분말로서 존재할 수 있다. 이러한 경우에, 제형의 입자는 일 구현예에서 50 마이크론 미만, 일 구현예에서 10 마이크론 미만의 직경을 가질 것이다.

[0333] 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 국부 또는 국소 도포를 위해, 예컨대 피부 및 점막, 예를 들어 눈에 겔, 크림 및 로션의 형태로 국소 도포하기 위해, 및 눈에 도포하기 위해, 또는 낭내 또는 척수내 적용을 위해 제형화될 수 있다. 국소 투여는 경피 전달을 위해, 및 눈 또는 점막에 투여하기 위해, 또는 흡입 요법을 위해 고려된다. 항체의 단독 또는 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합한 점비액이 또한 투여될 수 있다.

[0334] 이온침투 및 전기영동 디바이스를 포함하는 경피 패치는 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있으며, 항체를 투여하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 패치는 미국 특허 제6,267,983호, 제6,261,595호, 제6,256,533호, 제6,167,301호, 제6,024,975호, 제6,010,715호, 제5,985,317호, 제5,983,134호, 제5,948,433호 및 제5,860,957호에 개시되어있으며, 이들 모두 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0335] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 동결건조된 분말이며, 이는 용액, 에멀젼 및 다른 혼합물로서 투여하기 위해 재구성될 수 있다. 그것은 또한 고체 또는 겔로 재구성 및 제형화될 수

있다. 동결건조된 분말은 본 명세서에 기재된 항체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체를 적합한 용매에 용해시킴으로써 제조된다. 일부 구현예에서, 동결건조된 분말은 무균이다. 용매는 분말로부터 제조된, 분말 또는 재구성된 용액의 안정성 또는 다른 약리적 성분을 개선시키는 부형제를 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 덱스트로스, 소르비톨, 프룩토스, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코스, 수크로스 또는 다른 적합한 제제를 비제한적으로 포함한다. 용매는 또한 일 구현예에서 약 중성 pH에서 완충액, 예컨대 시트레이트, 나트륨 또는 인산칼륨 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 다른 완충액을 함유할 수 있다. 당해 분야의 숙련자에게 공지된 표준 조건 하에서 동결건조시킨 후 용액을 멸균 여과하여 목적하는 제형을 제공한다. 일 구현예에서, 수득된 용액은 동결건조시키기 위해 바이알에 분배될 것이다. 각각의 바이알은 화합물의 단일 용량 또는 다중 용량을 함유할 것이다. 동결건조된 분말은 적절한 조건, 예컨대 약 4℃ 내지 실온에서 저장될 수 있다. 상기 동결건조된 분말을 주사용수로 재구성하면 비경구 투여에 사용하기 위한 제형이 제공된다. 재구성을 위해, 동결건조된 분말을 멸균수 또는 다른 적합한 담체에 첨가한다. 정확한 양은 선택된 화합물에 따라 다르다. 상기 양은 실험적으로 결정될 수 있다.

[0336] 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 및 본 명세서에 제공된 다른 조성물은 또한 특정 조직, 수용체 또는 치료받는 상기 대상체의 신체의 다른 영역을 표적화하도록 제형화될 수 있다. 많은 상기 표적화 방법은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 모든 상기 표적화 방법은 본 발명의 조성물에 사용하기 위해 본원에서 고려된다. 표적화 방법의 비-제한적인 예를 위해, *예를 들어*, 미국 특허 제6,316,652호, 제6,274,552호, 제6,271,359호, 제6,253,872호, 제6,139,865호, 제6,131,570호, 제6,120,751호, 제6,071,495호, 제6,060,082호, 제6,048,736호, 제6,039,975호, 제6,004,534호, 제5,985,307호, 제5,972,366호, 제5,900,252호, 제5,840,674호, 제5,759,542호 및 제5,709,874호를 참고하며, 상기 모두는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 종양을 표적화한다.

[0337] *생체내* 투여에 사용되는 조성물은 무균일 수 있다. 이는 *예를 들어*, 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0338] **6.4 사용 방법 및 용도**

[0339] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체를 사용하여 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 기능의 억제로부터 유익한 대상체의 임의의 질환 또는 장애는 본 명세서에 개시된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체를 사용하여 치료될 수 있다. 본 명세서에 개시된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 종양에 대한 면역계 내성을 억제하는데 특히 유용하며, 따라서 암을 가진 대상체를 위한 면역요법으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 발명은 대상체의 항원에 반응하여 T 세포 활성화를 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 바와 같이, 유효량의 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 대상체의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 바와 같은 유효량의 항체 또는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0340] 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 약제학적 조성물로 치료할 수 있는 암은 고형 종양, 혈액 암, 백혈병, 림프종, 골육종, 횡문근육종, 신경교세포종, 신장암, 신장 이행 세포 암, 방광암, 윌름스 암, 난소암, 췌장암, 유방암(*예를 들어*, BRCA1 및/또는 BRCA2의 돌연변이를 특징으로 함), 전립선암, 골암, 폐암(*예를 들어*, 비-소세포 폐암 또는 소세포 폐암), 위암, 결장직장암, 자궁경부암, 활막 육종, 두경부 암, 편평상피 세포 암종, 다발성 골수종, 신장 세포 암, 망막모세포종, 간모세포종, 간세포 암종, 흑색종, 신장의 횡문근양 종양, 유잉 육종, 연골육종, 뇌암, 교모세포종, 수막종, 뇌하수체 샘종, 전정 신경집종, 원시 신경외배엽 종양, 수모세포종, 별아교세포종, 역형성 별아교세포종, 희소돌기아교세포종, 뇌실막세포종, 맥락막총 유두종, 진성 적혈구증가증, 혈소판증가증, 특발성 골수섬유증, 연조직 육종, 갑상선암, 자궁내막 암, 암양종 암, 간암, 상피 암, 및 복막 암을 비제한적으로 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 암은 전이 암, *예를 들어* 상기 기술된 변종이다.

[0341] 특정 구현예에서, 상기 암은 고형 종양, 혈액 암(*예를 들어*, 백혈병, 림프종, 골수종) 및 이의 전이성 병변이다. 일 구현예에서, 암은 고형 종양이다. 고형 종양의 예는 다양한 기관계의 악성 종양, *예를 들어*, 육종 및 암종(*예를 들어*, 선암종), 예컨대 폐, 유방, 림프양, 위장 또는 결장직장, 생식기 및 비뇨생식관(*예를 들어*, 신장, 요로상피, 방광 세포), 인두, CNS(*예를 들어*, 뇌, 신경 또는 신경교 세포), 피부(*예를 들어*, 흑색종), 두경부(*예를 들어*, 두경부 편평상피 세포 암종 (HNCC)), 및 췌장에 영향을 미치는 종양을 포함한다. 예를 들어, 흑색종, 결장암, 위암, 직장암, 신장-세포 암종, 유방암(*예를 들어*, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체

또는 Her2/neu 중 하나, 둘 또는 모두를 발현하지 않는 유방암, *예를 들어*, 삼중 음성 유방암), 간암, 폐암(*예를 들어*, 비-소세포 폐암(NSCLC)(*예를 들어*, 편평상피 조직 및/또는 비-편평상피 조직을 가진 NSCLC) 또는 소세포 폐암), 전립선암, 두경부 암(*예를 들어*, HPV+ 편평상피 세포 암종), 소장암 및 식도암이 있다.

[0342] 일 구현예에서, 상기 암은 혈액 암, 예를 들어, 백혈병, 림프종 또는 골수종이다. 일 구현예에서, 상기 암은 백혈병, 예를 들어, 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 골수아세포 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수 백혈병(CML), 만성 골수단핵구성 백혈병(CMML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 또는 모발 세포 백혈병이다. 일 구현예에서, 상기 암은 림프종, 예를 들어, B 세포 림프종, 미만성 큰 B-세포 림프종(DLBCL), 활성화된 B-세포형(ABC) 미만성 큰 B 세포 림프종, 종자 중심 B 세포(GCB) 미만성 큰 B 세포 림프종, 맨틀 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 재발성 비-호지킨 림프종, 난치성 비-호지킨 림프종, 재발성 여포성 비-호지킨 림프종, 버킷 림프종, 소림프구성 림프종, 여포성 림프종, 림프형질세포 림프종, 또는 결절외 변연부 림프종이다. 일 구현예에서, 상기 암은 골수종, 예를 들어 다발성 골수종이다.

[0343] 특정 구현예에서, 본 발명은 대상체의 감염성 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 약제학적 조성물을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 감염(*예를 들어*, 바이러스성 감염, 박테리아 감염, 진균 감염, 원생생물 감염 또는 기생충 감염)을 예방 및/또는 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 상기 방법에 따라 예방 및/또는 치료된 감염은 본원에서 확인된 감염원에 의해 야기될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 조성물은 대상체에게 투여되는 유일한 활성제이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 조성물은 감염성 질환의 치료를 위해, 항-감염성 중재(*예를 들어*, 항바이러스제, 항균제, 항진균제 또는 항-연충제)와 조합하여 사용된다.

[0344] 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 약제학적 조성물에 의해 치료 및/또는 예방될 수 있는 감염성 질환은 비제한적으로 박테리아, 기생충, 진균류, 원생동물, 및 바이러스를 포함하는 감염원에 의해 야기된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 약제학적 조성물에 의해 치료 및/또는 예방되는 감염성 질환은 바이러스에 의해 야기된다. 본 명세서에 기재된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는 바이러스성 질환 또는 바이러스성 감염은 비제한적으로, 유형 A형 간염, 유형 B형 간염, 유형 C형 간염, 인플루엔자(*예를 들어*, A형 인플루엔자 또는 또는 B형 인플루엔자), 아데노바이러스, 단순 포진 유형 I(HSV-I), 단순 포진 유형 II(HSV-II), 린더페스트, 리노바이러스, 에코바이러스, 로타바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 유두종 바이러스, 파포바 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 에키노바이러스, 아르보바이러스, 훈타바이러스, 콕사키 바이러스, 볼거리 바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 폴리오 바이러스, 천연두, 엡슈타인 바 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 유형 I(HIV-I), 인간 면역결핍 바이러스 유형 II(HIV-II), 및 바이러스성 질환의 제제, 예컨대 바이러스성 수막염, 뇌염, 뎅기열 또는 천연두의 제제를 포함한다.

[0345] 예방 및/또는 치료될 수 있는 박테리아 감염은 에스케리치아 콜라이, 클렙시엘라 뉴모니아에, 스타필로코쿠스 아우레스, 엔테로코쿠스 파에칼리스, 프로테우스 불가리스, 스타필로코쿠스 비리단스, 및 슈도모나스 에어루기노사에 의해 야기된 감염을 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는 박테리아(*예를 들어*, 에스케리치아 콜라이, 클렙시엘라 뉴모니아에, 스타필로코쿠스 아우레스, 엔테로코쿠스 파에칼리스, 프로테우스 불가리스, 스타필로코쿠스 비리단스, 및 슈도모나스 에어루기노사)에 의해 야기된 박테리아 질환은 비제한적으로, 마이코박테리아 리케차, 마이코플라스마, 나이세리아, S. 폐렴, 보렐리아 버그도르페리 (라임병), 바실러스 안트라시스(탄저병), 테타누스독소증, 연쇄상구균, 스타필로코쿠스, 마이코박테리움, 페르티수스, 콜레라, 흑사병, 디프테리아, 클라미디아, S. 아우레스 및 레지오넬라를 포함한다.

[0346] 본 명세서에 기재된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는 원생동물에 의해 야기된 원생생물 질환 또는 원생생물 감염은 비제한적으로, 라이쉬마니아, 콕시디움증, 트라이파노소마 주혈흡충 또는 말라리아를 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는 기생충에 의해 야기된 기생충 질환 또는 기생충 감염은 비제한적으로, 클라미디아 및 리케차를 포함한다.

[0347] 본 명세서에 기재된 방법에 따라 예방 및/또는 치료될 수 있는 진균 질환 또는 진균 감염은 비제한적으로, *칸디다* 감염에 의해 야기된 질환, 접합균증, *칸디다* 유방염, 잠복성 트리코스포론혈증을 동반한 진행성 파종성 트리코스포론혈증, 파종성 캔디다증, 폐 파라콕시디오이데스 진균증, 폐 아스페르길루스증, *주페포자충* 폐렴, 크립토코쿠스 수막염, *콕시디오이데스* 수막뇌염 및 뇌척수 혈관염, *아스페르길루스 니게르* 감염, *푸사리움 각막염*, 부비동 마이코세스, *아스페르길루스 푸미가투스* 심내막염, 경골 연골발육부전증, *칸디다 글라브라* 질염, 구강인

두 캔디다증, X-연결된 만성 육아종 질환, 족부백선, 피부 캔디다증, 진균성 태반염, 파종성 트리코스포론증(disseminated trichosporonosis), 알러지성 기관지폐 아스페르길루스증, 진균성 각막염, *크립토코쿠스 네오포르만스* 감염, 진균 복막염, *쿠르불라리아 제니쿨라타(geniculata)* 감염, 포도상구균 내안구염, 스포로트리쿰증, 및 피부사상균증을 포함한다.

[0348] 특정 구현예에서, 본 발명은 대상체의 신경 시스템의 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 바와 같이, 상기 대상체에게 유효량의 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 신경계의 질환 또는 장애는시 시누클레인병증이다. 일부 구현예에서, 신경계의 질환 또는 장애는 파킨슨 병이다.

[0349] 특정 구현예에서, 상기 방법은 추가의 치료제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 화학치료제, 방사선요법, 또는 체크포인트 표적 치료제이다. 특정 구현예에서, 화학치료제는 저메틸화제(*예를 들어*, 아자시티딘)이다. 특정 구현예에서, 체크포인트 표적 치료제는 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 길항제 항-PD-1 항체, 길항제 항-TIM-3 항체, 길항제 항-LAG-3 항체, 길항제 항-CEACAM1 항체, 효능제 항-GITR 항체, 효능제 항-OX40 항체, 길항제 항-TIGIT 항체, 효능제 항-CD137 항체, 길항제 항-VISTA 항체, 길항제 항-CD73 항체, 및 길항제 항-CD96 항체로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0350] 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 방법에 사용하기 위한 본 발명의 항체 및/또는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 대상체에게 추가의 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 항체 및/또는 약제학적 조성물 및 (b) 약제로서 사용하기 위한 추가의 치료제에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 항체 및/또는 약제학적 조성물, 및 (b) 암 치료 방법에 사용하기 위한 추가의 치료제에 관한 것이다. 추가의 구현예에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 항체 및/또는 약제학적 조성물 및 (b) 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 키트 또는 키트 부품에 관한 것이다. 일 구현예에서, 추가의 치료제는 화학치료제, 방사선요법 또는 체크포인트 표적 치료제이다.

[0351] 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 본 명세서에 개시된 방법에 사용된다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된 BMS-936558 또는 MDX1106으로도 공지된 니볼루맙이다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Merck & Co.에 의해 개발된 람브롤리주맙 또는 MK-3475로도 공지된 펨브롤리주맙이다. 특정 구현예에서, 항 PD-1 항체는 CureTech에 의해 개발된 CT-011로도 공지된 피딜리주맙이다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Medimmune에 의해 개발된 AMP-514로도 공지된 MEDI0680이다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Novartis Pharmaceuticals에 의해 개발된 PDR001이다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Regeneron Pharmaceuticals에 의해 개발된 REGN2810이다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Pfizer에 의해 개발된 PF-06801591이다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 BeiGene에 의해 개발된 BGB-A317이다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 AnaptysBio 및 Tesaro에 의해 개발된 TSR-042이다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Hengrui에 의해 개발된 SHR-1210이다.

[0352] 본 명세서에 개시된 치료 방법에 사용될 수 있는 항-PD-1 항체의 추가의 비-제한적인 예는 하기 특허 및 특허 출원에 개시되어 있으며, 상기 모두는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다: 미국 특허 제6,808,710호; 미국 특허 제7,332,582호; 미국 특허 제7,488,802호; 미국 특허 제8,008,449호; 미국 특허 제8,114,845호; 미국 특허 제8,168,757호; 미국 특허 제8,354,509호; 미국 특허 제8,686,119호; 미국 특허 제8,735,553호; 미국 특허 제8,747,847호; 미국 특허 제8,779,105호; 미국 특허 제8,927,697호; 미국 특허 제8,993,731호; 미국 특허 제9,102,727호; 미국 특허 제9,205,148호; 미국 공개 번호 US 2013/0202623 A1; 미국 공개 번호 US 2013/0291136 A1; 미국 공개 번호 US 2014/0044738 A1; 미국 공개 번호 US 2014/0356363 A1; 미국 공개 번호 US 2016/0075783 A1; 및 PCT 공개 번호 WO 2013/033091 A1; PCT 공개 번호 WO 2015/036394 A1; PCT 공개 번호 WO 2014/179664 A2; PCT 공개 번호 WO 2014/209804 A1; PCT 공개 번호 WO 2014/206107 A1; PCT 공개 번호 WO 2015/058573 A1; PCT 공개 번호 WO 2015/085847 A1; PCT 공개 번호 WO 2015/200119 A1; PCT 공개 번호 WO 2016/015685 A1; 및 PCT 공개 번호 WO 2016/020856 A1.

[0353] 특정 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 본 명세서에 개시된 방법에 사용된다. 특정 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Genentech에 의해 개발된 아테졸리주맙이다. 특정 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 AstraZeneca, Celgene 및 Medimmune에 의해 개발된 더발루맙이다. 특정 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Merck Serono 및 Pfizer에 의해 개발된, MSB0010718C로도 알려진 아벨루맙이다. 특정 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된 MDX-1105이다. 특정 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Amplimmune 및 GSK에 의해 개발된 AMP-224이다.

[0354] 본 명세서에 개시된 치료 방법에 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체의 비-제한적인 예는 하기 특허 및 특허 출원에 개시되어 있으며, 이들 모두는 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다: 미국 특허 제7,943,743호; 미국 특허 제8,168,179호; 미국 특허 제8,217,149호; 미국 특허 제8,552,154호; 미국 특허 제8,779,108호; 미국 특허 제8,981,063호; 미국 특허 제9,175,082호; 미국 공개 번호 US 2010/0203056 A1; 미국 공개 번호 US 2003/0232323 A1; 미국 공개 번호 US 2013/0323249 A1; 미국 공개 번호 US 2014/0341917 A1; 미국 공개 번호 US 2014/0044738 A1; 미국 공개 번호 US 2015/0203580 A1; 미국 공개 번호 US 2015/0225483 A1; 미국 공개 번호 US 2015/0346208 A1; 미국 공개 번호 US 2015/0355184 A1; 및 PCT 공개 번호 WO 2014/100079 A1; PCT 공개 번호 WO 2014/022758 A1; PCT 공개 번호 WO 2014/055897 A2; PCT 공개 번호 WO 2015/061668 A1; PCT 공개 번호 WO 2015/109124 A1; PCT 공개 번호 WO 2015/195163 A1; PCT 공개 번호 WO 2016/000619 A1; 및 PCT 공개 번호 WO 2016/030350 A1.

[0355] 특정 구현예에서, 항-CTLA-4 항체가 본 명세서에 개시된 방법에 사용된다. 특정 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된 이필리무맙이다. 특정 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된 이필리무맙이다. 특정 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 Pfizer 및 Medimmune에 의해 개발된 트레멜리무맙이다.

[0356] 본 명세서에 개시된 치료 방법에 사용될 수 있는 항-CTLA-4 항체의 비-제한적인 예는 하기 특허 및 특허 출원에 개시되어 있으며, 이들 모두는 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다: 미국 특허 제6,984,720호; 미국 특허 제7,411,057호; 미국 특허 제7,034,121호; 미국 특허 제8,697,845호; 미국 공개 번호 US 2009/0123477 A1; 미국 공개 번호 US 2014/0105914 A1; 미국 공개 번호 US 2013/0267688 A1; 미국 공개 번호 US 2016/0145355 A1; PCT 공개 번호 WO 2014/207064 A1; 및 PCT 공개 번호 WO 2016/015675 A1.

[0357] 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 면역조절 효소(들), 예컨대 IDO(인돌아민-(2,3)-디옥시게나제) 및/또는 TDO(트립토판 2,3-디옥시게나제)를 표적화하는 화합물과 조합하여 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 화합물은 에파카도스타트(Incyte Corp; *예를 들어*, WO 2010/005958*참고*, 이는 본원에 전체적으로 참고로 포함됨), BMS-986205(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb), 인독시모드(NewLink Genetics), 및 NLG919 (NewLink Genetics)로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 본 화합물은 에파카도스타트이다. 또 다른 구현예에서, 본 화합물은 BMS-986205이다. 또 다른 구현예에서, 본 화합물은 인독시모드이다. 또 다른 구현예에서, 본 화합물은 NLG919이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 암을 치료하기 위한 IDO 억제제와 조합하여 대상체에게 투여된다. 암을 치료하는데 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 IDO 억제제는 정제, 환제 또는 캡슐과 같은 약제학적 조성물의 고체 투여 형태로 존재하며, 상기 약제학적 조성물은 IDO 억제제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 항체 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 IDO 억제제는 별도의 투약 형태로서 별도로, 순차적으로 또는 동반하여 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 항체는 비경구로 투여되고, IDO 억제제는 경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 억제제는 에파카도스타트(Incyte Corporation), BMS-986205(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb), 인독시모드(NewLink Genetics), 및 NLG919(NewLink Genetics)로 구성된 군으로부터 선택된다. 에파카도스타트는 PCT 공개 번호 WO 2010/005958에 기재되어 있으며, 이는 본 명세서에서 그 전체가 참고로 포함된다. 일 구현예에서, 억제제는 에파카도스타트이다. 또 다른 구현예에서, 억제제는 BMS-986205이다. 또 다른 구현예에서, 억제제는 인독시모드이다. 또 다른 구현예에서, 억제제는 NLG919이다.

[0358] 특정 구현예에서, 본 발명은 항-PD-1 항체(예를 들어, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙) 및 인돌아민-2,3-디옥시게나제(IDO)의 억제제와 조합하여 LAG-3(예를 들어, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체이다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 특정 구현예에서, IDO 억제제는 에파카도스타트, BMS-986205, 인독시모드 및 NLG919로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, IDO 억제제는 에파카도스타트이다. 특정 구현예에서, IDO 억제제는 BMS-986205이다. 특정 구현예에서, IDO 억제제는 인독시모드이다.

[0359] 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 다른 항암제와 조합하여 대상체에게 투여된다. 예시적인 항암제는 트라스투주맙(헤르셉틴)과 같은 항체 치료제, CTLA-4, CD137 및 PD-1과 같은 공통자극 또는 보조-억제성 분자에 대한 항체, 및 IL-10 및 TGF-β와 같은 사이토카인에 대한 항체를 포함한다.

[0360] 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 JAK, PI3K델타, BRD, PI3K감마 또는 Axl/Mer의 억제제이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 JAK1 및/또는 JAK2를 포함하는 JAK의 억제제이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료

제는 PI3K델타의 억제제이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 BRD의 억제제이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 PI3K 감마의 억제제이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 Axl/Mer의 억제제이다.

[0361] 항암제의 추가의 예는 CCR2 및 CCR4를 포함하는 케모카인 수용체에 대한 길항제와 같은 면역 세포 이동을 차단하는 것 및 아쥬반트 또는 입양 T 세포 전이와 같은 면역계를 보강하는 것들을 포함한다.

[0362] 하나 이상의 추가의 면역 체크포인트 조절제는 본 명세서에 기재된 임의의 질환, 장애 또는 병태, *예를 들어* TAM-관련 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위해 본 명세서에 개시된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체와 함께 사용될 수 있다. 예시적인 면역 체크포인트 조절제는 면역 체크포인트 분자, 예컨대 CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, CD96, CD137, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 아르기나제, CD137(4-1BB로도 공지됨), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, TIGIT, VISTA, PD-1, PD-L1, 및 PD-L2에 대한 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 분자는 CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR, 및 CD137로부터 선택되는 공통자극 체크포인트 분자이다. 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 분자는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, PD-1, TIM-3, 및 VISTA로부터 선택되는 공통-억제성 체크포인트 분자이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 KIR 억제제, TIGIT 억제제, LAIR1 억제제, CD160 억제제, 2B4 억제제 및 TGFR 베타 억제제로부터 선택되는 하나 이상의 제제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0363] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 분자의 조절제는 길항적 항-PD1 항체, 길항적 항-PD-L1 항체 또는 길항적 항-CTLA-4 항체이다.

[0364] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 분자의 조절제는 GITR의 효능제, *예를 들어* 효능적 항-GITR 항체이다. 일부 구현예에서, 효능적 항-GITR 항체는 TRX518 또는 MK-4166이다.

[0365] 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 분자의 조절제는 OX40의 효능제, *예를 들어*, 효능적 항-OX40 항체 또는 OX40L 융합 단백질이다. 일부 구현예에서, 효능적 항-OX40 항체는 MEDI0562이다. 일부 구현예에서, OX40L 융합 단백질은 MEDI6383이다.

[0366] 본 명세서에 개시된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 암과 같은 질환의 치료를 위한 하나 이상의 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제제는 알킬화제, 프로테아솜 억제제, 코르티코스테로이드 또는 면역조절제이다. 알킬화제의 예는 사이클로포스파마이드(CY), 멜팔란(MEL), 및 벤다무스틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아솜 억제제는 카르필조밉이다. 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손(DEX)이다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 레날리도마이드(LEN) 또는 포말리도마이드(POM)이다.

[0367] 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 백신과 조합하여 대상체에게 투여된다. 백신은 *예를 들어*, 펩타이드 백신, DNA 백신 또는 RNA 백신일 수 있다. 특정 구현예에서, 백신은 열충격 단백질 기반 종양 백신 또는 열충격 단백질 기반 병원체 백신이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 열충격 단백질 기반 종양-백신과 조합하여 대상체에게 투여된다. 열충격 단백질(heat shock proteins, HSP)은 모든 종에서 도처에서 발견되는 고도로 보존된 단백질 계열이다. 그들의 발현은 독소에 대한 노출, 산화적 스트레스 또는 글루코스 박탈을 포함하여, 열 충격이나 다른 형태의 스트레스의 결과로 훨씬 더 높은 수준으로 강력하게 유도될 수 있다. 분자량에 따라 5개의 계열이 분류되었다: HSP-110, -90, -70, -60 및 -28. HSP는 T 세포 활성화를 유도하는 항원 제시 세포(APC), 예컨대 대식세포 및 수지상 세포(DC)의 교차-제시 경로를 통해 면역원성 펩타이드를 전달한다. HSP는 종양 특이적 면역력을 유도할 수 있는 복합체를 형성하는 종양-관련된 항원성 펩타이드의 차페론 캐리어 역할을 한다. 죽어가는 종양 세포에서 방출되면, HSP-항원 복합체는 항원-제시 세포(APCs)에 의해 흡수되며, 항원은 항종양 CD8+ 및 CD4+ T 세포의 활성화를 유도하는 MHC 부류 I 및 부류 II 분자에 결합하는 펩타이드로 가공된다. 종양 제제로부터 유래된 HSP 복합체에 의해 유도된 면역력은 각각의 대상체의 암에 의해 발현되는 고유의 항원성 펩타이드 레퍼토리에 대하여 특이적으로 작용한다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 항체 및/또는 약제학적 조성물 및 (b) 예를 들어 암의 치료 방법에 사용하기 위한 약제로서 사용하기 위한 백신에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 (a) 본 발명의 항체 및/또는 약제학적 조성물 및 (b) 백신을 포함하는 약제학적 조성물, 키트 또는 키트 부품에 관한 것이다. 일 구현예에서, 백신은 열충격 단백질 기반 종양 백신이다. 일 구현예에서, 백신은 열충격 단백질 기반 병원체 백신이다.

[0368] 열충격 단백질 펩타이드 복합체(HSPPC)는 항원성 펩타이드와 비-공유적으로 복합체화된 열충격 단백질로 구성된 단백질 펩타이드 복합체이다. HSPPC는 타고난 면역 반응과 적응 면역 반응 모두를 이끌어 낸다. 특정 구현예에

서, 항원성 펩타이드(들)는 치료되는 암에 대한 항원성을 나타낸다. HSPPC는 막 수용체(주로 CD91)를 통한 APC에 의해, 또는 톨-유사 수용체에 결합함으로써 효율적으로 고정된다. HSPPC 내재화로 인해 천연 살해 세포(NK), 단핵구 및 Th1 및 Th-2-매개된 면역 반응의 활성화를 유도하는 케모카인 및 사이토카인 생산으로 APC의 기능적 성숙을 초래한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 방법에 사용된 HSPPC는 항원성 펩타이드와 복합체화된 스트레스 단백질의 hsp60, hsp70 또는 hsp90 계열로부터의 하나 이상의 열충격 단백질을 포함한다. 특정 구현예에서, HSPPC는 hsc70, hsp70, hsp90, hsp110, grp170, gp96, 칼레티큘린 또는 이들의 2종 이상의 조합을 포함한다.

[0369] 특정 구현예에서, 열충격 단백질 펩타이드 복합체(HSPPC)는 재조합 항원성 펩타이드와 복합체화된 재조합 열충격 단백질(*예를 들어*, hsp70 또는 hsc70) 또는 이의 펩타이드-결합 도메인을 포함한다. 재조합 열충격 단백질은 재조합 DNA 기술, 예를 들어 Dworniczak 및 Mirault, Nucleic Acids Res. 15:5181-5197(1987) 및 GenBank 수탁번호 P11142 및/또는 Y00371에 기재된 인간 hsc70 서열을 사용하여 생산될 수 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다. 특정 구현예에서, Hsp70 서열은 Hunt and Morimoto Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82(19), 6455-6459(1985) 및 GenBank 수탁 번호 P0DMV8 및/또는 M11717에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 항원성 펩타이드는 또한 당해 분야에 공지된 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0370] 특정 구현예에서, 항원성 펩타이드는 변형된 아미노산을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 아미노산은 번역후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 아미노산은 번역후 변형의 모방체를 포함한다. 특정 구현예에서, 변형된 아미노산은 측쇄 하이드록실 또는 아민상에서 인산화된 Tyr, Ser, Thr, Arg, Lys 또는 His이다. 특정 구현예에서, 변형된 아미노산은 측쇄 하이드록실 또는 아민상에서 인산화된 Tyr, Ser, Thr, Arg, Lys 또는 His 아미노산의 모방체이다.

[0371] 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 열충격 단백질 펩타이드 복합체(HSPPC), *예를 들어* 열충격 단백질 펩타이드 복합체-96(HSPPC-96)와 조합하여 대상체에게 투여되어, 암을 치료한다. HSPPC-96은 항원성 펩타이드와 복합체화된 96 kDa 열충격 단백질(Hsp), gp96을 포함한다. HSPPC-96은 대상체의 종양으로부터 제조된 암 면역요법이며, 그리고 암의 항원성 "지문"을 함유한다. 특정 구현예에서, 이 지문은 특정 대상체의 특정 암세포에만 존재하는 고유의 항원을 함유하고, 백신 주사는 대상체의 면역계를 자극하여, 특정 암 지문을 가진 임의의 세포를 인식하고 공격하고자 하는 것이다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 및/또는 암 치료를 위한 방법에 사용하기 위한, 열충격 단백질 펩타이드 복합체(HSPPC)와 조합한, 본 발명의 항체 및/또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0372] 특정 구현예에서, HSPPC, *예를 들어*, HSPPC-96은 대상체의 종양 조직으로부터 생산된다. 특정 구현예에서, HSPPC(*예를 들어*, HSPPC-96)는 치료하고자 하는 암 또는 이의 전이 유형의 종양으로부터 생산된다. 또 다른 특정 구현예에서, HSPPC(*예를 들어*, HSPPC-96)는 치료될 대상체에게 자가조직이다. 특정 구현예에서, 종양 조직은 비-괴저성 종양 조직이다. 특정 구현예에서, 적어도 1그램(*예를 들어*, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10 그램)의 비-괴저성 종양 조직을 백신 레지멘을 생산하는데 사용한다. 특정 구현예에서, 외과적 절제 후, 비-괴저성 종양 조직은 백신 제조에서의 사용 전에 냉동된다. 일부 구현예에서, HSPPC, *예를 들어*, HSPPC-96은 정제 기술에 의해 종양 조직으로부터 분리되고, 여과되고 주사가능한 백신에 대해 제조된다. 특정 구현예에서, 대상체에게는 HSPPC, *예를 들어*, HSPCC-96이 6~12회 용량 투여된다. 이러한 구현예에서, HSPPC, *예를 들어*, HSPPC-96, 용량은 첫 4회 용량에 대해 매주 투여될 수 있고, 이후 2~8회 추가의 용량에 대해 격주로 투여될 수 있다.

[0373] 본 명세서에 기재된 방법에 따라 사용될 수 있는 HSPPC의 추가의 예는 하기 특허 및 특허 출원에 개시되어 있으며, 이들 모두는 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다: 미국 특허 제6,391,306호, 제6,383,492호, 제6,403,095호, 제6,410,026호, 6,436,404호, 제6,447,780호, 제6,447,781호 및 제6,610,659호에 개시되어있으며, 이들 모두 전체적으로 참고로 포함된다.

[0374] 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 항-LAG-3 항체는 아쥬반트와 조합하여 대상체에게 투여된다. 다양한 아쥬반트가 치료 상황에 따라 사용될 수 있다. 적절한 아쥬반트의 비-제한적인 예는 비제한적으로, 완전한 프로인트 아쥬반트(CFA), 불완전한 프로인트 아쥬반트(IFA), 몬타나이드 ISA(불완전한 Seppic 아쥬반트), Ribi 아쥬반트 시스템(RAS), Titer Max, 뮤라밀 펩타이드, Syntex 아쥬반트 제형(SAF), 명반(알루미늄 하이드록사이드 및/또는 알루미늄 포스페이트), 알루미늄 염 아쥬반트, Gerbu® 아쥬반트, 니트로셀룰로스 흡수된 항원, 캡슐화된 또는 포획된 항원, 3 De-O-아실화된 모노포스포릴 지질 A(3 D-MPL), 면역자극성 올리고뉴클레오타이드, 톨-유사 수용

체(TLR) 리간드, 만나 n-결합 렉틴(MBL) 리간드, STING 효능제, 면역-자극 복합체, 예컨대 사포닌, Quil A, QS-21, QS-7, ISCO 매트릭스, 및 기타를 포함한다. 다른 아쥬반트는 CpG 올리고뉴클레오타이드 및 이중가닥 RNA 분자, 예컨대 폴리(A) 및 폴리(U)를 포함한다. 상기 아쥬반트의 조합이 또한 사용될 수 있다. *예를 들어*, 미국 특허 제6,645,495호; 제7,029,678호; 및 제7,858,589호를 참고하며, 이들 모두는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 일 구현예에서, 본원에서 사용된 아쥬반트는 QS-21 STIMULON이다.

[0375] 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 항-LAG-3 항체는 TCR을 포함하는 추가의 치료제와 조합하여 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 가용성 TCR이다. 특정 구현예에서, 추가의 치료제는 TCR을 발현하는 세포이다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 및/또는 암 치료 방법에 사용하기 위한 TCR을 포함하는 추가의 치료제와 조합된 본 발명의 항체 및/또는 약제학적 조성물에 관한 것이다 .

[0376] 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 항-LAG-3 항체는 키메라성 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포와 조합하여 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, 세포는 T 세포이다.

[0377] 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 항-LAG-3 항체는 TCR 모방 항체와 조합하여 대상체에게 투여된다. 특정 구현예에서, TCR 모방 항체는 펩타이드-MHC 복합체에 특이적으로 결합하는 항체이다. TCR 모방 항체의 비-제한적인 예로서, *예를 들어*, 미국 특허 제9,074,000호 및 미국 공개 특허 공보 US 2009/0304679 A1 및 US 2014/0134191 A1을 참고하며, 이들 모두는 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0378] 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 및 추가의 치료제(*예를 들어*, 화학치료제, 방사선요법, 체크포인트 표적 치료제, IDO 억제제, 백신, 아쥬반트, 가용성 TCR, TCR을 발현하는 세포, 키메라성 항원 수용체를 발현하는 세포 및/또는 TCR 모방 항체)는 별도의 투여 형태로서 별도로, 순차적으로 또는 동반하여 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 비경구로 투여되고, IDO 억제제는 경구로 투여된다.

[0379] 본 명세서에 기재된 항체 또는 약제학적 조성물은 다양한 경로에 의해 환자에게 전달될 수 있다. 이들은 비제한적으로 비경구, 비강내, 기관내, 경구, 진피내, 국소, 근육내, 복강내, 경피, 정맥내, 종양내, 결막, 동맥내, 및 피하 경로를 포함한다. *예를 들어* 흡입기 또는 분무기의 사용 및 스프레이로 사용하기 위한 에어로졸화제와의 제형에 의해 폐 투여도 또한 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 약제학적 조성물은 피하 또는 정맥내로 전달된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 약제학적 조성물은 종양내로 전달된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 약제학적 조성물은 동맥내로 전달된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 약제학적 조성물은 종양 배수 림프절로 전달된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 약제학적 조성물은 비강내로 전달된다.

[0380] 병태의 치료 및/또는 예방에 효과적일 항체 또는 조성물의 양은 질환의 성질에 의존할 것이며, 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0381] 조성물에 이용되는 정확한 용량은 또한 투여 경로, 및 이로 인한 감염 또는 질환의 중증도에 따라 다를 것이며, 종사자의 판단 및 각각의 대상체의 상황에 따라 결정되어야 한다. 예를 들어, 효과적인 용량은 또한, 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리적 상태(연령, 체중 및 건강 포함), 환자가 인간인지 동물인지 여부, 투여된 다른 약물, 또는 치료가 예방적인지 또는 치료적인지 여부에 따라 다를 수 있다. 일반적으로, 환자는 인간이지만, 유전자도입 포유동물을 포함한 비-인간 포유동물도 치료될 수 있다. 치료 투여용량은 안전성과 효능을 최적화하기 위해 최적으로 적정된다.

[0382] 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 또한 면역 검정, 예컨대 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA), 면역침강 또는 웨스턴 블랏팅을 포함하여, 당해 분야의 숙련가에게 공지된 고전적 면역조직학적 방법을 사용하여, 생물학적 샘플에서 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 단백질 수준을 검정하는데 사용될 수 있다. 적합한 항체 검정 라벨은 당해 기술에 공지되어 있으며, 효소 라벨, 예컨대 글루코스 옥시다제; 방사선 동위원소, 예컨대 요오드(^{125}I, ^{121}I), 탄소(^{14}C), 황(^{35}S), 삼중수소(^{3}H), 인듐(^{121}In), 및 테크네튬(^{99}Tc); 발광성 라벨, 예컨대 루미놀; 및 형광 라벨, 예컨대 플루오레세인 및 로다민, 및 바이오틴을 포함한다. 상기 라벨은 본 명세서에 기재된 항체를 표지하는데 사용될 수 있다. 대안적으로, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체를 인식하는 제2 항체가 표지될 수 있고, LAG-3(예를 들어, 인간 LAG-3)을 검출하기 위해 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 생물학적 샘플에서 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 단백질의 *시험관내* 검출을 위한 본 발명의 항체의 용도에 관한 것이다. 추가의 구현예에서, 본 발명은 *시험관내에서* 생물학적 샘플에서 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 단백질 수준을 분석 및/또는 검출하기 위한, 본 발명의 항-LAG-3 항체의 용도에 관한 것이며, 선택적으로 항-LAG-3 항체가 방사선핵종

또는 검출가능한 표지에 접합되고, 그리고/또는 본 명세서에 기재된 표지를 지니 며, 그리고/또는 면역조직학적 방법이 사용된다.

[0383] LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 단백질의 발현 수준을 검정하는 것은 직접적으로(*예를 들어*, 절대적인 단백질 수준을 측정하거나 추정함으로써) 또는 상대적으로(*예를 들어*, 제2 생물학적 샘플에서 질병 관련된 단백질 수준과 비교함으로써), 제1 생물학적 샘플내 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 단백질의 수준을 정성적으로 또는 정량적으로 측정 또는 평가하는 것을 포함한다. 제1 생물학적 샘플내 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 폴리펩타이드 발현 수준은 측정 또는 추정하고, 표준 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 단백질 수준과 비교할 수 있으며, 상기 표준은 상기 장애를 갖지 않는 개체로부터 수득된 제2 생물학적 샘플로부터 취해지며, 또는 상기 장애를 갖지 않는 개체의 모집단으로부터의 수준을 평균냄으로써 결정된다. 당 업계에서 인정되는 바와 같이, 일단 "표준" LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 폴리펩타이드 수준이 공지되면, 이는 비교를 위한 표준으로서 반복적으로 사용될 수 있다. 따라서, 추가의 구현예에서, 본 발명은 생물학적 샘플에서 LAG-3 단백질 수준, 예를 들어 인간 LAG-3 단백질 수준을 분석 및/또는 검출하기 위한 *시험관내* 방법에 관한 것으로, 생물학적 샘플내 LAG-3 단백질, 예를 들어 인간 LAG-3 단백질의 수준을 면역조직학적 방법으로 정성적으로 또는 정량적으로 측정 또는 추정하는 단계를 포함한다.

[0384] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "생물학적 샘플"은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)을 잠재적으로 발현하는 세포의 다른 공급원, 조직, 세포주, 조직 또는 대상체로부터 수득된 임의의 생물학적 샘플을 지칭한다. 동물(*예를 들어*, 인간)로부터 조직 생검 및 체액을 얻는 방법은 당해 기술에 공지되어 있다. 생물학적 샘플은 말초 단핵 혈구를 포함한다.

[0385] 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 본 발명을 기반으로, 숙련된 기술자 및 당해 분야의 숙련가에게 공지되고 표준인 *시험관내* 및 *생체내* 적용을 포함하는 예후, 진단, 모니터링 및 스크리닝 용도에 사용될 수 있다. 면역계 상태 및/또는 면역 반응에 대한 *시험관내* 평가 및 심사를 위한 예후, 진단, 모니터링 및 선별 검정 및 키트를 사용하여 면역계-기능이상을 가지고 있거나 의심되는 환자를 포함하여 환자 샘플을 기대된 또는 원하는 면역계 반응, 항원 반응 또는 백신 반응과 관련하여, 예측, 진단 및 모니터링할 수 있다. 면역계 상태 및/또는 면역 반응의 평가 및 심사는 또한 약물의 임상 시험 또는 특정 화학치료제, 방사선요법제 또는 항체의 투여에 대한 환자의 적합성을 이들의 조합을 포함하여 상이한 제제 또는 항체에 대하여 결정하는데 유용하다. 이러한 유형의 예후 및 진단 모니터링 및 평가는 유방암의 HER2 단백질에 대한 항체를 활용하여 이미 실시되고 있으며(HercepTest™, Dako), 상기 검정은 Herceptin®을 사용하는 항체 요법에 대한 환자 평가에 또한 사용된다. *생체내* 적용에는 직접 세포 치료요법 및 면역계 조절 및 면역 반응의 무선 영상이 포함된다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 진단용으로 사용하기 위한 본 발명의 항-LAG-3 항체 및/또는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 면역계-기능이상을 지니고 있거나 갖는 것으로 의심되는, 및/또는 기대된 또는 원하는 면역계 반응, 항원 반응 또는 백신 반응과 관련된 대상체의 예측, 진단 및/또는 모니터링 방법에 사용하기 위한 본 발명의 항-LAG-3 항체 및/또는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 면역계 기능 이상이 있거나 의심되는, 및/또는 기대된 또는 원하는 면역계 반응, 항원 반응 또는 백신 반응과 관련된 대상체를 시험관내에서 상기 대상체의 생물학적 샘플내 인간 LAG-3 단백질 수준을 분석 및/또는 검출함으로써, 및/또는 기대된 또는 원하는 면역계 반응, 항원 반응 또는 백신 반응과 관련하여 예측, 진단 및/또는 모니터링하기 위한 본 발명의 항-LAG-3 항체의 용도에 관한 것이다.

[0386] 일 구현예에서, 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 생검 샘플의 면역조직화학에 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)의 수준 또는 그의 막 표면에 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)를 함유하는 세포의 수준을 검출하기 위해 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체가 사용될 수 있으며, 이 수준은 특정 질환 증상과 관련될 수 있다. 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 검출가능한 또는 기능적 표지를 지닐 수 있다. 형광 라벨이 사용되는 경우, 현재 이용가능한 현미경검사 및 형광-활성화된 세포 정렬기 분석(FACS) 또는 당 업계에 공지된 두 방법 절차의 조합이 특정 결합 구성원을 확인하고 정량화하기 위해 이용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 형광 표지를 지닐 수 있다. 예시적인 형광 라벨은 예를 들어 반응성 및 접합된 프로브, *예를 들어* 아미노쿠마린, 플루오레세인 및 텍사스 레드, Alexa Fluor 염료, Cy 염료 및 DyLight 염료를 포함한다. 항-LAG-3 항체(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 방사성 표지, 예컨대 동위원소 ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{51}Cr, ^{57}Co, ^{58}Co, ^{59}Fe, ^{67}Cu, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{117}Lu, ^{121}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{198}Au, ^{211}At, ^{213}Bi, ^{225}Ac 및 ^{186}Re를 지닐 수 있다. 방사성 라벨이 사용되는 경우, 당 업계에 공지된 현재 이용가능한 계수 절차를 이용하여 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 대한 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간

LAG-3) 항체의 특이적 결합을 확인하고 정량화할 수 있다. 표지가 효소인 경우에, 당해 분야에 공지된 바와 같이 현재 이용되는 비색계, 분광광도 측정법, 플루오로분광광도 측정법, 전류 측정법 또는 가스 측정법 중 어느 하나에 의해 검출이 수행될 수 있다. 이는 항체와 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 사이에 복합체를 형성할 수 있는 조건 하에 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체와 샘플 또는 대조군 샘플을 접촉시킴으로써 달성될 수 있다. 항체와 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 사이에 형성된 임의의 복합체가 검출되고, 샘플 및 대조군에서 비교된다. LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 대해 본 명세서에 기재된 항체의 특이적 결합에 비추어, 항체는 세포 표면에서 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 발현을 구체적으로 검출하는데 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 항체는 또한 면역친화성 정제를 통해 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)을 정제하는데 사용될 수 있다. 또한, 예를 들어 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 또는 LAG-3(*예를 들어*, LAG-3)/LAG-3(*예를 들어*, LAG-3) 리간드 복합체의 존재 정도를 정량적으로 분석하기 위한 테스트 키트의 형태로 제조될 수 있는 검정 시스템이 여기에 포함된다. 시스템 또는 테스트 키트, 키트 또는 부품 키트는 표지된 성분, *예를 들어* 표지된 항체 및 하나 이상의 추가의 면역화학적 시약을 포함할 수 있다.

[0387] **6.5 항-LAG-3 항체 생산을 위한 폴리뉴클레오타이드, 벡터 및 방법**

[0388] 또 다른 양태에서, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항원 및 벡터, *예를 들어* 숙주세포(*예를 들어*, 대장균 및 포유동물 세포)에서 재조합 발현을 위한 상기 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 단편(*예를 들어*, 경쇄 가변 영역 및/또는 중쇄 가변 영역)을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본 명세서에 제공된다. 상기 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 벡터, *예를 들어* 숙주세포, *예를 들어* 포유동물 세포에서 그의 효율적인 발현을 위한 발현 벡터뿐만 아니라 임의의 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열이 본 명세서에 제공된다.

[0389] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "단리된" 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산 분자는 핵산 분자의 천연 공급원(*예를 들어*, 마우스 또는 인간)에 존재하는 다른 핵산 분자로부터 분리된 것이다. 또한, cDNA 분자와 같은 "단리된" 핵산 분자는 재조합 기술에 의해 생산될 때 다른 세포 물질 또는 배양 배지가 실질적으로 존재하지 않거나, 또는 화학적으로 합성될 때 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 존재하지 않을 수 있다. 예를 들어, "실질적으로 존재하지 않다"라는 용어는 약 15%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1% 미만(특히 약 10% 미만)의 다른 물질, *예를 들어*, 세포 물질, 배양 배지, 다른 핵산 분자, 화학적 전구체 및/또는 다른 화학물질을 갖는 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산 분자의 제제를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체를 코딩하는 핵산 분자(들)는 단리되거나 정제된다.

[0390] 특정 양태에서, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 폴리펩타이드(*예를 들어*, 용량-의존적 방식)에 결합하거나 또는 상기 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 상기 항체와 경쟁하는 항체뿐만 아니라, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하고 본 명세서에 기재된 바와 같이 아미노산 서열을 포함하는 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본 명세서에 제공된다.

[0391] 특정 양태에서, 본 명세서에 기재된 항체의 경쇄 또는 중쇄를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본 명세서에 제공된다. 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 항체의 VL FR 및 CDR을 포함하는 경쇄를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열(*예를 들어*, 표 1, 3, 5, 6, 및 7 참고), 또는 본 명세서에 기재된 항체의 VH FR 및 CDR을 포함하는 중쇄를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열(*예를 들어*, 표 1, 2, 4, 6, 및 7 참고)을 포함할 수 있다.

[0392] 또한, *예를 들어* 코돈/RNA 최적화, 이종 신호 서열에 의한 대체 및 mRNA 불안정 요소의 제거에 의해 최적화된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 본 명세서에 제공된다. 코돈 변화를 도입함으로써, 및/또는 mRNA에서 억제 영역을 제거함으로써, 재조합 발현을 위한 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 단편(*예를 들어*, 경쇄, 중쇄, VH 도메인 또는 VL 도메인)을 코딩하는 최적화된 핵산을 생성하는 방법은, *예를 들어*, 미국 특허 제5,965,726호; 제6,174,666호; 제6,291,664호; 제6,414,132호; 및 제6,794,498호에 기재된 최적화 방법을 적응시킴으로써 수행될 수 있으며, 따라서 상기 모두는 전체적으로 본원에 참고로 포함된다. 예를 들어, RNA 내의 잠재적 스플라이스 부위 및 불안정 요소(*예를 들어*, A/T 또는 A/U 풍부한 요소)는 재조합 발현을 위한 RNA의 안정성을 증가시키기 위해 핵산 서열에 의해 코딩된 아미노산의 변경 없이 돌연변이될 수 있다. 상기 변경은 *예를 들어*, 동일한 아미노산에 대해 대체 코돈을 사용하여 유전자 암호의 축퇴를 이용한다. 일부 구현예에서, 보존적 돌연변이, *예를 들어*, 최초 아미노산과 유사한 화학 구조 및 특성 및/또는 기능을 갖는 유사한 아미노산을 코딩하도록 하나 이상의 코돈을 변경시키는 것이 바람직할 수 있다. 이

러한 방법은 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 단편의 발현을 최적화되지않은 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체의 발현에 비해 적어도 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 100배 이상 증가시킬 수 있다.

[0393] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 단편(*예를 들어*, VL 도메인 및/또는 VH 도메인)을 코딩하는 최적화된 폴리뉴클레오타이드 서열은 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 단편(*예를 들어*, VL 도메인 및/또는 VH 도메인)을 코딩하는 비-최적화된 폴리뉴클레오타이드 서열의 안티센스(*예를 들어*, 상보적인) 폴리뉴클레오타이드로 하이브리드화될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 단편을 코딩하는 최적화된 뉴클레오타이드 서열은 고 엄격 조건 하에, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 단편을 코딩하는 비-최적화된 폴리뉴클레오타이드 서열의 안티센스 폴리뉴클레오타이드로 하이브리드화한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 단편을 코딩하는 최적화된 뉴클레오타이드 서열은 고 엄격성, 중간 또는 저 엄격성 하이브리드 조건 하에 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 단편을 코딩하는 비-최적화된 뉴클레오타이드 서열의 안티센스 폴리뉴클레오타이드로 하이브리드화한다. 하이브리드화 조건에 관한 정보가 기재되었으며, *예를 들어*, 미국 특허 출원 공개 US 2005/0048549호(*예를 들어*, 단락 72~73)를 참고하며, 이는 본원에 전체적으로 참고로 포함된다.

[0394] 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 폴리뉴클레오타이드가 수득되고, 폴리뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 서열이 결정될 수 있다. 본 명세서에 기재된 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, *예를 들어* 표 1, 6 및 7에 기재된 항체 및 이들 항체의 변형된 버전은 당해 분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있으며, 즉, 특정 아미노산을 코딩하는 것으로 공지된 뉴클레오타이드 코돈이 항체를 코딩하는 핵산을 생성하기 위한 방법으로 조립된다. 항체를 코딩하는 이러한 폴리뉴클레오타이드는 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오타이드로부터 조립될 수 있으며(*예를 들어*, Kutmeier G 등, (1994), BioTechniques 17: 242-6에 기재된 바와 같음, 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함됨), 간단히, 항체를 코딩하는 서열의 중첩 올리고뉴클레오타이드 함유 부분의 합성, 상기 올리고뉴클레오타이드의 어닐링 및 결찰, 및 이어서 PCR에 의해 결찰된 올리고뉴클레오타이드의 증폭을 포함한다.

[0395] 대안적으로, 본 명세서에 기재된 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 당해 분야에 공지된 방법(*예를 들어*, PCR 및 다른 분자 클로닝 방법)을 사용하여 적합한 공급원(*예를 들어*, 하이브리도마)으로부터의 핵산으로부터 생성될 수 있다. 예를 들어, 공지된 서열의 3' 및 5' 말단에 혼성화가능한 합성 프라이머를 사용하는 PCR 증폭은 관심 항체를 생산하는 하이브리도마 세포로부터 수득된 게놈 DNA를 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 PCR 증폭 방법은 항체의 경쇄 및/또는 중쇄를 코딩하는 서열을 포함하는 핵산을 수득하는데 사용될 수 있다. 이러한 PCR 증폭 방법은 항체의 가변 경쇄 영역 및/또는 가변 중쇄 영역을 코딩하는 서열을 포함하는 핵산을 수득하는데 사용될 수 있다. 증폭된 핵산은 숙주세포에서의 발현 및 추가 클로닝을 위해, 예를 들어, 키메라성 및 인간화된 항체를 생성하기 위해 벡터 내로 클로닝될 수 있다.

[0396] 특정 항체를 코딩하는 핵산을 함유하는 클론이 이용불가능하지만 항체 분자의 서열이 공지된 경우, 면역글로불린을 코딩하는 핵산은 *예를 들어* 항체를 코딩하는 cDNA 라이브러리로부터의 cDNA 클론을 동정하기 위해, 서열의 3' 및 5' 단부에 혼성화가능한 합성 프라이머를 사용하여 PCR 증폭함으로써, 또는 특정 유전자 서열에 특이적인 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용하여 클로닝함으로써, 화학적으로 합성되거나 적합한 공급원(*예를 들어*, 항체 cDNA 라이브러리 또는 본 명세서에 기재된 항체를 발현하도록 선택된 하이브리도마 세포와 같은, 항체를 발현하는 임의의 조직 또는 세포로부터 단리된 핵산, 바람직하게는 폴리A+ RNA로부터 생성된 cDNA 라이브러리)으로부터 수득될 수 있다. 이어서, PCR에 의해 생성된 증폭된 핵산은 당해 기술에 공지된 임의의 방법을 사용하여 복제가능한 클로닝 벡터 내로 클로닝될 수 있다.

[0397] 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체를 코딩하는 DNA는 종래의 절차를 사용하여 (*예를 들어*, 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써) 용이하게 단리 및 서열분석될 수 있다. 하이브리도마 세포는 상기 DNA의 공급원이 될 수 있다. 일단 단리되면, DNA는 발현 벡터에 삽입될 수 있으며, 이는 대장균(*E.coli*) 세포, 유인원 COS 세포, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포(*예를 들어*, CHO GS System™(Lonza)으로부터의 CHO 세포), 또는 그렇지 않으면 면역글로불린 단백질을 생산하지 않는 골수종 세포로 형질감염되어, 재조합 숙주세포에서 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체의 합성을 얻는다.

[0398] 전체 항체를 생성하기 위해, 제한 부위를 보호하기 위한 VH 또는 VL 뉴클레오타이드 서열, 제한 부위 및 측접

서열을 포함하는 PCR 프라이머를 사용하여 scFv 클론내 VH 또는 VL 서열을 증폭시킬 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 클로닝 기술을 이용하여, PCR 증폭된 VH 도메인이 중쇄 불변 영역, *예를 들어* 인간 감마 4 불변 영역을 발현하는 벡터로 클로닝될 수 있고, PCR 증폭된 VL 도메인이 경쇄 불변 영역, *예를 들어* 인간 카파 또는 람다 불변 영역을 발현하는 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 특정 구현예에서, VH 또는 VL 도메인을 발현하기 위한 벡터는 EF-1α 프로모터, 분비 신호, 가변 영역을 위한 클로닝 부위, 불변 도메인 및 네오마이신과 같은 선별 마커를 포함한다. VH 및 VL 도메인은 또한 필수 불변 영역을 발현하는 하나의 벡터로 클로닝될 수 있다. 이어서, 중쇄 전환 벡터 및 경쇄 전환 벡터는 세포주 내로 공동-형질감염되어, 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기술을 사용하여 전장 항체, *예를 들어* IgG를 발현하는 안정한 또는 일시적인 세포주를 생성시킨다.

[0399] DNA는 또한, 예를 들어, 쥣과 서열 대신에 인간 중쇄 및 경쇄 불변 도메인에 대한 코딩 서열을 치환함으로써, 또는 면역글로불린 코딩 서열에 비-면역글로불린 폴리펩타이드에 대한 코딩 서열의 전부 또는 일부를 공유 결합시킴으로써 변형될 수 있다.

[0400] 또한, 고 엄격성, 중간 또는 저 엄격성 하이브리드화 조건 하에 본 명세서에 기재된 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드로 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드가 제공된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드는 고 엄격성, 중간 또는 저 엄격성 하이브리드화 조건 하에 본 명세서에 제공된 VH 도메인 및/또는 VL 도메인을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드로 하이브리드화한다.

[0401] 하이브리드화 조건은 당해 기술 분야에 기재되어 있고, 당해 분야의 숙련가에게 공지되어있다. 예를 들어, 엄격한 조건하에서의 하이브리드화는 약 45℃에서 6x 염화나트륨/나트륨 시트레이트(SSC)에서 필터-결합된 DNA로의 하이브리드화 후 약 50~65℃에서 0.2xSSC/0.1% SDS에서 1회 이상의 세정을 포함할 수 있으며; 고도로 엄격한 조건 하에서의 하이브리드화는 약 45℃에서 6xSSC 내의 필터-결합된 핵산으로의 하이브리드화 후 약 68℃에서 0.1xSSC/0.2% SDS에서 1회 이상의 세척을 포함할 수 있다. 다른 엄격한 하이브리드 조건 하에서의 하이브리드화는 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있으며, 예를 들어, Ausubel FM *등*, eds., (1989) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. I, Green Publishing Associates, Inc. 및 John Wiley & Sons, Inc., New York at 페이지 6.3.1~6.3.6 및 2.10.3에 기재되어 있으며, 이는 본원에 전체적으로 참고로 포함된다.

[0402] 특정 양태에서, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에 기재된 항체 및 관련 폴리뉴클레오타이드 및 발현 벡터를 (*예를 들어*, 재조합으로)를 발현하는 세포(*예를 들어*, 숙주세포)가 본원에 제공된다. 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 또는 숙주세포, 바람직하게는 포유동물 세포에서 재조합 발현을 위한 단편을 포함하는 벡터(*예를 들어*, 발현 벡터)가 본원에 제공된다. 또한, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체(*예를 들어*, 인간 또는 인간화된 항체)를 재조합으로 발현하기 위한 상기 벡터를 포함하는 숙주세포가 본원에 제공된다. 특정 양태에서, 숙주세포로부터 상기 항체를 발현시키는 단계를 포함하는, 본 명세서에 기재된 항체를 생산하는 방법이 본원에 제공된다.

[0403] LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 기재된 항체(*예를 들어*, 전장 항체, 항체의 중쇄 및/또는 경쇄, 또는 본 명세서에 기재된 단일 사슬 항체)의 재조합 발현은 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 발현 벡터의 작제를 수반한다. 일단 본 명세서에 기재된 항체 분자, 항체의 중쇄 및/또는 경쇄 또는 이의 단편(*예를 들어*, 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역)을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 수득되면, 항체 분자 생산을 위한 벡터는 당 업계에 공지된 기술을 사용하여 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. 따라서, 뉴클레오타이드 서열을 코딩하는 항체 또는 항체 단편(*예를 들어*, 경쇄 또는 중쇄)을 함유하는 폴리뉴클레오타이드를 발현함으로써 단백질을 제조하는 방법이 본 명세서에 기재되어있다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법을 사용하여 항체 또는 항체 단편(*예를 들어*, 경쇄 또는 중쇄) 코딩 서열 및 적절한 전사 및 번역 조절 신호를 함유하는 발현 벡터를 작제할 수 있다. 이러한 방법은 예를 들어 *시험관내* 재조합 DNA 기술, 합성 기술 및 *생체내* 유전적 재조합을 포함한다. 또한, 프로모터에 작동가능하게 연결된, 본 명세서에 기재된 항체 분자, 항체의 중쇄 또는 경쇄, 항체 또는 이의 단편의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 또는 중쇄 또는 경쇄 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 복제가능한 벡터가 제공된다. 상기 벡터는 예를 들어, 항체 분자의 불변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다(*예를 들어*, 국제 공개 번호 WO 86/05807 및 WO 89/01036; 및 미국 특허 제5,122,464호 참고, 이는 전체적으로 본원에 참고로 포함됨) 및 항체의 가변 영역은 전체 중쇄, 전체 경쇄, 또는 전체 중쇄 및 경쇄 모두의 발현을 위한 상기 벡터 내로 클로닝될 수 있다.

[0404] 발현 벡터는 종래의 기술에 의해 세포(*예를 들어*, 숙주세포)에 전달될 수 있고, 이어서, 수득된 세포는 종래의 기술에 의해 배양되어 본 명세서에 기재된 항체 또는 그의 단편을 생산할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된

항체 또는 이의 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 이의 중쇄 또는 경쇄, 또는 이의 단편, 또는 본 명세서에 기재된 단쇄 항체를 포함하는 숙주세포가, 숙주세포내 상기 서열의 발현을 위한 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 특정 구현예에서, 이중-사슬 항체의 발현을 위해, 중쇄 및 경쇄 모두를 코딩하는 벡터는 개별적으로, 이하에서 상세히 설명하는 바와 같이 전체 면역글로불린 분자의 발현을 위해 숙주세포에서 공동-발현될 수 있다. 특정 구현예에서, 숙주세포는 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 단편의 중쇄 및 경쇄 둘다를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 함유한다. 특정 구현예에서, 숙주세포는 2개의 상이한 벡터, 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 단편의 중쇄 또는 중쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터, 및 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 단편의 경쇄 또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터를 함유한다. 다른 구현예에서, 제1 숙주세포는 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 단편의 중쇄 또는 중쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터를 포함하고, 제2 숙주세포는 본 명세서에 기재된 항체의 경쇄 또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체를 형성하기 위한 제2 세포의 경쇄/경쇄 가변 영역과 관련된 제1 세포에 의해 발현되는 중쇄/중쇄 가변 영역. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 것은 상기 제1 숙주세포 및 제2 숙주세포를 포함하는 숙주세포의 모집단이다.

[0405] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 것은, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체의 경쇄/경쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터, 및 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체의 중쇄/중쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터를 포함하는 벡터의 모집단이다.

[0406] 다양한 숙주-발현 벡터 시스템이 본 명세서에 기재된 항체 분자를 발현시키기 위해 이용될 수 있다(*예를 들어*, 미국 특허 제5,807,715호 참고, 이는 전체적으로 본원에 참고로 포함됨). 이러한 숙주-발현 시스템은 적절한 뉴클레오타이드 코딩 서열로 형질전환되거나 형질감염될 때 본래의 위치에서 본 명세서에 기재된 항체 분자를 발현할 수 있는 세포를 나타낼 뿐만 아니라, 관심있는 코딩 서열이 생성되고 후속으로 정제될 수 있는 비히클을 나타낸다. 이들은 비제한적으로, 미생물, 예컨대 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아(*예를 들어*, *E. 콜리* 및 *B. 서브틸리스*); 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(*예를 들어*, *사카로마이세스 피치아* (*Saccharomyces Pichia*)); 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(*예를 들어*, 배큘로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 재조합 바이러스 발현 벡터(*예를 들어*, 꽃양배추 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염된, 또는 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터(*예를 들어*, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템(*예를 들어*, 녹조류 예컨대 *클라마이도모나스 레인하르티이*); 포유동물 세포(*예를 들어*, 메탈로티오네인 프로모터)로부터 또는 포유동물 바이러스(*예를 들어*, 아데노바이러스 후기 프로모터; 백시니아 바이러스 7.5K 프로모터)로부터 유래된 프로모터를 함유하는 재조합 발현 작제물을 보유하는 포유동물 세포 시스템(*예를 들어*, COS(*예를 들어*, COS1 또는 COS), CHO, BHK, MDCK, HEK 293, NSO, PER.C6, VERO, CRL7030, HsS78Bst, HeLa, 및 NIH 3T3, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20 및 BMT10 세포)을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체를 발현시키기 위한 세포는 CHO 세포, 예를 들어 CHO GS System™(Lonza)의 CHO 세포이다. 특정 구현예에서, CHO 세포에 의해 생성된 항체의 중쇄 및/또는 경쇄는 파이로글루타메이트로 대체된 N-말단 글루타민 또는 글루타메이트 잔기를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체를 발현하기 위한 세포는 인간 세포, *예를 들어* 인간 세포주이다. 특정 구현예에서, 포유류 발현 벡터는 pOptiVEC™ 또는 pcDNA3.3이다. 특정 구현예에서, 특히 전체 재조합 항체 분자의 발현을 위한 박테리아 세포, 예컨대 *에스케리치아 콜라이* 또는 진핵 세포(*예를 들어*, 포유동물 세포)가 재조합 항체 분자의 발현에 사용된다. 예를 들어, 인간 사이토메갈로바이러스로부터의 주요 중간 조기 유전자 프로모터 요소와 같은 벡터와 함께, 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포와 같은 포유동물 세포는 항체에 대한 효과적인 발현 시스템이다(Foecking MK & Hof스테터 H (1986) Gene 45: 101-5; 및 Cockett MI 등, (1990) Biotechnology 8(7): 662-7, 이들 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함됨). 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 CHO 세포 또는 NSO 세포에 의해 생산된다. 특정 구현예에서, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 기재된 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 발현은 항시성 프로모터, 유도성 프로모터 또는 조직 특이적 프로모터에 의해 조절된다.

[0407] 박테리아 시스템에서, 수많은 발현 벡터는 발현되는 항체 분자를 위해 의도된 용도에 따라 유리하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 항체 분자의 약제학적 조성물의 생성을 위해 다량의 상기 항체가 생성될 때, 용이하게 정제된 고수준의 융합 단백질 생성물의 발현을 지시하는 벡터가 바람직할 수 있다. 상기 벡터는 비제한적으로, 항체 코딩 서열이 lacZ 코딩 영역과 프레임 내에서 벡터에 개별적으로 결찰되어, 융합 단백질이 생성되도록 할 수 있는

대장균 발현 벡터 pUR278(Ruether U & Mueller-Hill B(1983) EMBO J 2: 1791-1794); pIN 벡터(Inouye S & Inouye M(1985) Nuc Acids Res 13: 3101-3109, Van Heeke G & Schuster SM(1989) J Biol Chem 24: 5503-5509); 및 등을 포함하며, 이들 모두는 본원에서 전체적으로 참고로 포함된다. 예를 들어, pGEX 벡터는 글루타티온 5-전달효소(GST)와의 융합 단백질로서 외부 폴리펩타이드를 발현하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, 상기 융합 단백질은 가용성이며, 유리 글루타티온 존재 하에서의 용출에 이어서 매트릭스 글루타티온 아가로스 비드에 대한 흡착 및 결합에 의해 용해된 세포로부터 용이하게 정제될 수 있다. pGEX 벡터는 트롬빈 또는 인자 Xa 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 설계되어 클로닝된 표적 유전자 산물이 GST 모이어티로부터 방출될 수 있다.

[0408] 곤충 시스템에서, 예를 들어, *오토그라파 칼리포르니카*(*Autographa californica*) 핵 다각체병 바이러스(AcNPV)가 외부 유전자를 발현하는 벡터로서 사용될 수 있다. 이 바이러스는 *스포도프테라 프루지페르다*(*Spodoptera frugiperda*) 세포에서 성장한다. 항체 코딩 서열은 바이러스의 비-필수 영역(예를 들어, 폴리헤드린 유전자)에 개별적으로 클로닝되고, AcNPV 프로모터(예를 들어, 폴리헤드린 프로모터)의 제어하에 배치될 수 있다.

[0409] 포유동물 숙주세포에서, 다수의 바이러스성-기반 발현 시스템이 이용될 수 있다. 아데노바이러스가 발현 벡터로서 사용되는 경우, 관심있는 항체 코딩 서열은 아데노바이러스 전사/번역 제어 복합체, *예를 들어* 후기 프로모터 및 3분체 선도 서열에 결찰될 수 있다. 이 키메라성 유전자는 *시험관내* 또는 *생체내* 재조합에 의해 아데노바이러스 게놈에 삽입될 수 있다. 바이러스 게놈의 비-필수 영역(*예를 들어*, 영역 E1 또는 E3)에 삽입하면 감염된 숙주에서 생존가능하고 항체 분자를 발현할 수 있는 재조합 바이러스가 생성될 것이다(*예를 들어*, Logan J & Shenk T (1984) PNAS 81(12): 3655-9, 이는 전체적으로 본원에 참고로 포함됨). 특이적 개시 신호는 또한 삽입된 항체 코딩 서열의 효율적인 번역에 필요할 수 있다. 상기 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접 서열을 포함한다. 또한, 개시 코돈은 전체 삽입물의 번역을 보장하기 위해 원하는 코딩 서열의 해독틀과 동위 관계에 있어야한다. 상기 외인성 번역 제어 신호 및 개시 코돈은 천연 및 합성의 기원이 다양할 수 있다. 발현 효율은 적절한 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등을 봉입시킴으로써 향상될 수 있다(*예를 들어*, Bitter G 등, (1987) Methods Enzymol.153: 516-544 참조, 이는 전체적으로 참고로 본원에 포함됨).

[0410] 또한, 삽입된 서열의 발현을 조절하거나, 원하는 특정 방식으로 유전자 산물을 변형 및 가공하는 숙주 세포주가 선택될 수 있다. 단백질 생성물의 상기 변형(*예를 들어*, 당화) 및 가공(*예를 들어*, 절단)은 단백질의 기능에 중요할 수 있다. 상이한 숙주세포는 단백질 및 유전자 산물의 번역후 가공 및 변형을 위한 특징적이고 특이적인 메카니즘을 갖는다. 발현된 외래 단백질의 정확한 변형 및 가공을 보장하기 위해 적절한 세포주 또는 숙주 시스템을 선택할 수 있다. 이를 위해, 일차 전사체의 적절한 가공, 유전자 산물의 당화 및 인산화를 위한 세포 기구를 갖는 진핵생물 숙주세포가 사용될 수 있다. 이러한 포유동물 숙주세포는 비제한적으로, CHO, VERO, BHK, Hela, MDCK, HEK 293, NIH 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 및 T47D, NSO(임의의 면역글로불린 사슬을 내인성으로 생산하지 않는 쥣과 골수종 세포주), CRL7030, COS(*예를 들어*, COS1 또는 COS), PER.C6, VERO, HsS78Bst, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20, BMT10 및 HsS78Bst 세포를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체는 CHO 세포와 같은 포유동물 세포에서 생산된다.

[0411] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 푸코스 함량을 감소시키거나 또는 푸코스 함량이 없었다. 상기 항체는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 항체는 불완전하거나 푸코실레이트 능력이 결핍된 또는 결여된 세포에서 발현될 수 있다. 특정 예에서, α1,6-푸코실전달효소의 두 대립 유전자의 녹아웃을 갖는 세포주는 감소된 푸코스 함량을 갖는 항체를 생성시키는데 사용될 수 있다. Potelligent® 시스템(Lonza)은 푸코스 함량이 감소될 항체를 생산하는 데 사용할 수 있는 시스템의 예이다.

[0412] 재조합 단백질의 장기간, 고 수율 생산을 위해, 안정한 발현 세포가 생성될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(예를 들어, 인간 LAG-3) 항체를 안정하게 발현하는 세포주를 조작할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 세포는 본 명세서에 기재된 항체를 형성하도록 결합하는 경쇄/경쇄 가변 영역 및 중쇄/중쇄 가변 영역을 안정하게 발현한다.

[0413] 특정 양태에서, 바이러스성 복제 기원을 함유하는 발현 벡터를 사용하는 것보다, 숙주세포는 적절한 발현 조절 요소(*예를 들어*, 프로모터, 향상제, 서열, 전사 종결자, 폴리아데닐화 부위, 등) 및 선별 마커에 의해 제어된 DNA로 형질전환될 수 있다. 외부 DNA/폴리뉴클레오타이드의 도입 후, 조작된 세포를 농축 배지에서 1~2일 동안 성장시킨 다음, 선택적 배지로 스위칭시킬 수 있다. 재조합 플라스미드의 선별 마커는 선택에 대한 저항성을 부여하고, 세포가 플라스미드를 그의 염색체에 안정적으로 통합시키고, 차례로 클로닝되어 세포주 내로 확대될 수

있는 초점을 형성하도록 성장시킨다. 이 방법은 유익하게는 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체 또는 이의 단편을 발현하는 세포주를 조작하는데 사용될 수 있다. 이러한 조작된 세포주는 항체 분자와 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 조성물의 스크리닝 및 평가에 특히 유용할 수 있다.

[0414] 단순 포진 티미딘 키나제(Wigler M *등*, (1977) 세포 11(1): 223-32), 하이포잔틴구아닌 포스포리보실전달효소(Szybalska EH & Szybalski W (1962) PNAS 48(12): 2026-2034) 및 tk-, hgprt- 또는 aprT-세포내 아데닌 포스포리보실전달효소(Lowy I *등*, (1980) 세포 22(3): 817-23) 유전자를 비제한적으로 포함하는, 수많은 선택 시스템이 사용될 수 있으며, 이들 모두는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 또한, 항대사물질 저항성이 하기 유전자: 메토트렉세이트에 저항성을 부여하는 *dhfr*(Wigler M *등*, (1980) PNAS 77(6): 3567-70; O'Hare K *등*, (1981) PNAS 78: 1527-31); 마이코페놀산에 저항성을 부여하는 *gpt*(Mulligan RC & Berg P (1981) PNAS 78(4): 2072-6); 아미노글리코시드 G-418에 저항성을 부여하는 neo(Wu GY & Wu CH (1991) Biotherapy 3: 87-95; Tolstoshev P (1993) Ann Rev Pharmacol Toxicol 32: 573-596; Mulligan RC (1993) Science 260: 926-932; 및 Morgan RA & Anderson WF (1993) Ann Rev Biochem 62: 191-217; Nabel GJ & Felgner PL (1993) Trends Biotechnol 11(5): 211-5); 및 하이그로마이신에 저항성을 부여하는 *hygro*(Santerre RF *등*, (1984) 유전자 30(1-3): 147-56)에 대한 선택의 기준으로 사용될 수 있으며, 이들은 본원에 전체적으로 참고로 포함된다. 재조합 DNA 기술의 분야에서 통상적으로 알려진 방법은 원하는 재조합 클론을 선택하기 위해 일상적으로 적용될 수 있으며, 그와 같은 방법은 예를 들어 Ausubel FM *등*, (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); Kriegler M, 유전자 전달 및 발현, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990); 및 Chapters 12 및 13, Dracopoli NC *등*, (eds.), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994); Colbere-Garapin F *등*, (1981) J Mol Biol 150: 1-14에 기재되어 있으며, 이들은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0415] 항체 분자의 발현 수준은 벡터 증폭에 의해 증가될 수 있다(검토를 위해서는 Bebbington CR & Hentschel CCG, DNA 클로닝에서 포유동물 세포내 클로닝된 유전자의 발현을 위한 유전자 증폭에 기초한 벡터의 용도, Vol. 3(Academic Press, New York, 1987) 참고, 이는 전체적으로 본원에 참고로 포함됨). 항체를 발현하는 벡터 시스템의 마커가 증폭가능한 경우, 숙주세포의 배양물에 존재하는 억제제의 수준이 증가하면 마커 유전자의 복제수가 증가할 것이다. 증폭된 영역이 항체 유전자와 관련되기 때문에, 항체의 생산 또한 증가할 것이다(Crouse GF *등*, (1983) Mol Cell Biol 3: 257-66, 이는 전체적으로 본원에 참고로 포함됨).

[0416] 숙주세포는 중쇄 유래된 폴리펩타이드를 코딩하는 제1 벡터 및 경쇄 유래된 폴리펩타이드를 코딩하는 제2 벡터를 본 명세서에 기술된 2개 이상의 발현 벡터와 함께 형질감염시킬 수 있다. 두 벡터는 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드의 동일한 발현을 가능하게 하는 동일한 선별 마커를 함유할 수 있다. 숙주세포는 상이한 양의 2개 이상의 발현 벡터로 동시-형질감염될 수 있다. 예를 들어, 숙주세포는 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:12, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 또는 1:50의 제1 발현 벡터와 제2 발현 벡터의 비 중 어느 하나를 사용하여 형질감염될 수 있다.

[0417] 대안적으로, 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드 모두를 코딩하고 발현할 수 있는 단일 벡터가 사용될 수 있다. 이와 같은 상황에서, 경쇄는 과잉의 독성 유리 중쇄를 피하기 위해 중쇄 앞에 배치되어야 한다(Proudfoot NJ(1986) Nature 322: 562-565; 및 Kohler G(1980) PNAS 77: 2197-2199, 이들 각각은 본원에 전체적으로 참고로 포함됨). 중쇄 및 경쇄의 코딩 서열은 cDNA 또는 게놈 DNA를 포함할 수 있다. 발현 벡터는 단일시스트론성 또는 멀티시스트론성일 수 있다. 멀티시스트론성 핵산 작제물은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상, 또는 2~5, 5~10 또는 10~20 유전자/뉴클레오타이드 서열의 범위를 코딩할 수 있다. 예를 들어, 바이시스트론성 핵산 작제물은 프로모터, 제1 유전자(*예를 들어*, 본 명세서에 기재된 항체의 중쇄), 및 제2 유전자 및 (*예를 들어*, 본 명세서에 기재된 항체의 경쇄) 순서로 포함할 수 있다. 이와 같은 발현 벡터에서, 두 유전자의 전사는 프로모터에 의해 유도될 수 있는 반면, 제1 유전자로부터의 mRNA의 번역은 cap-의존적 스캐닝 기전에 의해 이루어질 수 있고, 제2 유전자로부터의 mRNA의 번역은 *예를 들어* IRES에 의한 cap-독립적 기전에 의해 이루어질 수 있다.

[0418] 본 명세서에 기재된 항체 분자가 재조합 발현에 의해 생산되면, 면역글로불린 분자의 정제를 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 크로마토그래피(*예를 들어*, 이온 교환, 친화도, 특히 단백질 A 이후 특정 항원에 대한 친화도 및 사이징 칼럼 크로마토그래피), 원심분리, 분별 용해도 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의해 정제될 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 항체는 정제를 용이하게 하기 위해 본 명세서에 기재된, 또는 당 업계에 공지된 이종성 폴리펩타이드 서열에 융합될 수 있다.

[0419] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 단리되거나 정제된다. 일반적으로, 단리된 항체는 단리된 항체와

상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 존재하지 않는 항체이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체의 제제는 세포 물질 및/또는 화학적 전구체가 실질적으로 없다. 용어 "세포 물질이 실질적으로 없다"는 단리되거나 재조합적으로 생산된 세포의 세포 성분으로부터 항체가 분리된 항체의 제제를 포함한다. 따라서, 세포 물질이 실질적으로 없는 항체는 약 30%, 20%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% 미만(건조 중량 기준)의 이종성 단백질(본 명세서에서 "오염 단백질"로 지칭됨) 및/또는 항체의 변이체, 예를 들어, 상이한 번역후 변형된 형태의 항체 또는 다른 상이한 버전의 항체(*예를 들어*, 항체 단편)의 제제를 포함한다. 항체가 재조합적으로 생산될 때, 또한 일반적으로 배양 배지가 실질적으로 없으며, *즉*, 배양 배지는 단백질 제제의 용적의 약 20%, 10%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1% 미만을 나타낸다. 항체가 화학적 합성에 의해 생산되는 경우, 일반적으로 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없으며, *즉*, 화학적 전구체 또는 단백질의 합성에 관여하는 다른 화학물질로부터 분리된다. 따라서, 상기 항체의 제제는 약 30%, 20%, 10% 또는 5%(건조 중량 기준) 미만의 화학적 전구체 또는 관심있는 항체 이외의 화합물을 갖는다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 단리되거나 정제된다.

[0420] LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 단편은 항체 합성을 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 화학적 합성 또는 재조합 발현 기술에 의해 생산될 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법은 달리 나타내지 않는한, 분자 생물학, 미생물학, 유전적 분석, 재조합 DNA, 유기 화학, 생화학, PCR, 올리고뉴클레오타이드 합성 및 변형, 핵산 하이브리드화 및 당해 기술 분야의 관련 분야에서 통상적인 기술을 사용한다. 이들 기술은 예를 들어 본 명세서에 인용된 참고문헌에 기재되어 있으며, 문헌에서 완전하게 설명되어 있다. *예를 들어* Maniatis T *등*, (1982) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook J *등*, (1989), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook J *등*, (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel FM *등*, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987 and annual updates); Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons (1987 and annual updates) Gait (ed.) (1984) Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Eckstein (ed.) (1991) Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, IRL Press; Birren B *등*, (eds.) (1999) Genome Analysis: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press를 참고하며, 이들 모두는 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0421] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 *예를 들어* 합성, DNA 서열의 유전공학을 통한 생성을 포함하는 임의의 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체(*예를 들어*, 재조합 항체)이다. 특정 구현예에서, 상기 항체는 *생체내에서* 동물 또는 포유동물(*예를 들어*, 인간)의 항체 생식계열 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않는 서열(*예를 들어*, DNA 서열 또는 아미노산 서열)을 포함한다.

[0422] 일 양태에서, 본원에 제공된 것은 본 명세서에 기재된 세포 또는 숙주세포를 배양하는 단계를 포함하는 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 항체의 제조 방법이다. 일 구현예에서, 상기 방법은 *시험관내에서* 수행된다. 특정 양태에서, 본원에서 제공되는 것은 본 명세서에 기재된 세포 또는 숙주세포(*예를 들어*, 본 명세서에 기재된 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포 또는 숙주세포)를 사용하여 항체를 발현(*예를 들어*, 재조합적으로 발현)시키는 단계를 포함하는 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 항체의 제조 방법이다. 특정 구현예에서, 세포는 단리된 세포이다. 특정 구현예에서, 외인성 폴리뉴클레오타이드는 세포 내로 도입되었다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 세포 또는 숙주세포로부터 수득된 항체를 정제하는 단계를 추가로 포함한다.

[0423] 다클론성 항체를 생산하는 방법은 당해 기술에 공지되어있다(예를 들어, 챕터 11: Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 5th Ed., Ausubel FM *등*, eds., John Wiley and Sons, New York, 이는 전체적으로 본원에 참고로 포함됨).

[0424] 단클론성 항체는 하이브리도마, 재조합 및 파아지 디스플레이 기술, 또는 이들의 조합의 사용을 포함하여 당 업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 단클론성 항체는 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어 Harlow E & Lane D, Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling GJ *등*: 단클론성 항체 및 T-세포 하이브리도마 563 681 (Elsevier, N.Y., 1981)에 기술되어 있으며, 이들 각각은 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다. 본원에서 사용된 용어 "단클론성 항체"는 하이브리도마 기술을 통해 생성된 항체에 국한되지 않는다. 예를 들어, 단클론성 항체는 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 단편, 예를 들어 상기 항체의 경쇄 및/또는 중쇄를 외인성으로 발현하는 숙주세포로부터 재조합적

으로 생산될 수 있다.

[0425] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "단클론성 항체"는 단일 세포(*예를 들어*, 재조합 항체를 생산하는 하이브리도마 또는 숙주세포)에 의해 생산되는 항체이며, 상기 항체는 ELISA 또는 당 업계에 공지된, 또는 본 명세서에 제공된 실시예에 공지된 다른 항원-결합 또는 경쟁적 결합 검정에 의해 결정된 바와 같이 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합한다. 특정 구현예에서, 단클론성 항체는 키메라성 항체 또는 인간화된 항체일 수 있다. 특정 구현예에서, 단클론성 항체는 1가 항체 또는 다가(*예를 들어*, 2가) 항체이다. 특정 구현예에서, 단클론성 항체는 단일특이적 또는 다중특이적 항체(*예를 들어*, 이중특이적 항체)이다. 본 명세서에 기재된 단클론성 항체는, 예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함된 Kohler G & Milstein C(1975) Nature 256: 495에 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 *예를 들어* 본 명세서에 기재된 기술을 사용하는 파아지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 클론 세포주 및 이에 의해 발현된 단클론성 항체의 다른 제조 방법은 당해 분야에 잘 알려져있다(예를 들어, 챕터 11: Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 5th Ed., Ausubel FM *등*(*상동*)).

[0426] 하이브리도마 기술을 사용하여 특정 항체를 생산하고 스크리닝하는 방법은 일상적이고 당해 분야에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적절한 숙주 동물, 예컨대 양, 염소, 토끼, 랫트, 햄스터 또는 마카크 원숭이가 면역화되어, 면역화에 사용되는 단백질(*예를 들어*, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3))에 특이적으로 결합할 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 유도한다. 대안적으로, 림프구는 *시험관내에서* 면역화될 수 있다. 이후 림프구를 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 융합제를 사용하여 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성시킨다(Goding JW(Ed), 단클론성 항체: Principles and Practice, pp. 59-103(Academic Press, 1986)(이는 전체적으로 참고로 포함됨)). 추가로, 동물을 면역화시키기 위해 RIMMS(반복적인 면역화 다중 부위) 기술이 사용될 수 있다(Kilpatrick KE *등*, (1997) Hybridoma 16:381-9(이는 전체적으로 참고로 포함됨)).

[0427] 일부 구현예에서, 마우스(또는 다른 동물, 예컨대 랫트, 원숭이, 당나귀, 돼지, 양, 햄스터 또는 개)는 항원(*예를 들어*, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3))으로 면역화될 수 있으며, 일단 면역 반응이 검출되면, *예를 들어*, 항원에 특이적인 항체가 마우스 혈청에서 검출되고, 마우스 비장이 수확되고, 비장 세포가 단리된다. 그 다음, 비장 세포가 공지된 기술에 의해 임의의 적합한 골수종 세포, 예를 들어 미국 종균 협회(ATCC®)(Manassas, VA)에서 입수가능한 세포주 SP20으로부터의 세포에 융합되어, 하이브리도마를 형성한다. 하이브리도마는 제한된 희석에 의해 선택 및 클로닝된다. 특정 구현예에서, 면역화된 마우스의 림프절이 수확되고 NSO 골수종 세포와 융합된다.

[0428] 따라서 제조된 하이브리도마 세포를 비융합된 친계 골수종 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 하나 이상의 물질을 바람직하게 함유하는 적합한 배양 배지에서 시딩 및 성장시킨다. 예를 들어, 친계 골수종 세포가 효소 하이포잔틴 구아닌 포스포리보실 전달효소(HGPRT 또는 HPRT)를 결핍한 경우, 하이브리도마의 배양 배지는 전형적으로 HGPRT-결핍된 세포의 성장을 막는 물질인, 하이포잔틴, 아미노프테린, 및 티미딘(HAT 배지)을 포함할 것이다.

[0429] 특정 구현예는 효율적으로 융합하고, 선택된 항체-생산 세포에 의한 항체의 안정한 고-수준의 생산을 지원하고, HAT 배지와 같은 배지에 민감한 골수종 세포를 사용한다. 상기 골수종 세포주 중에는 NSO 세포주와 같은 쥣과 골수종 세포주 또는 미국 캘리포니아주 샌디에고에 소재하는 Salk Institute Cell Distribution Center에서 이용가능한 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양, 및 미국 메릴랜드주 로크빌에 소재하는 미국 종균 협회로부터 이용가능한 SP-2 또는 X63-Ag8.653 세포로부터 유래된 것들이 있다. 인간 골수종 및 마우스-인간 헤테로골수종 세포주는 또한 인간 단클론성 항체의 생산에 대하여 기술되어 있다(Kozbor D(1984) J Immunol 133: 3001-5; Brodeur *등*, 단클론성 항체 생산 기술 및 적용, pp. 51-63(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987) 참고, 이들 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함됨).

[0430] 하이브리도마 세포가 성장하는 배양 배지는 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 대한 단클론성 항체의 생산에 대해 분석된다. 하이브리도마 세포에 의해 생성된 단클론성 항체의 결합 특이성은 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들어 면역침강 또는 *시험관내* 결합 검정, 예컨대 방사선면역검정(RIA) 또는 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA)에 의해 결정된다.

[0431] 원하는 특이성, 친화성 및/또는 활성의 항체를 생산하는 하이브리도마 세포가 확인된 후에, 클론은 한계 희석 절차에 의해 서브클로닝되고 표준 방법에 의해 성장될 수 있다(Goding JW(Ed), 단클론성 항체: 원리 및 실시(상동)). 이러한 목적을 위한 적합한 배양 배지는 예를 들어 D-MEM 또는 RPMI 1640 배지를 포함한다. 또한, 하이브

리도마 세포는 동물에서 복수 종양으로서 *생체내에서* 성장될 수 있다.

[0432] 서브클론에 의해 분비된 단클론성 항체는 종래의 면역글로불린 정제 절차, 예컨대, 예를 들어 단백질 A-세파로스, 하이드록실인회석 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 또는 친화도 크로마토그래피에 의해 배양 배지, 복수 유체 또는 혈청으로부터 적합하게 분리된다.

[0433] 본 명세서에 기재된 항체는 특이적 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)를 인식하고 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 기술에 의해 생성될 수 있는 항체 단편을 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편은 파파인(Fab 단편을 생성하기 위해) 또는 펩신($F(ab')_2$ 단편을 생성하기 위해)과 같은 효소를 사용하여 면역글로불린 분자의 단백질분해 절단에 의해 생산될 수 있다. Fab 단편은 항체 분자의 2개의 동일한 아암 중 하나에 상응하며, 중쇄의 VH 및 CH1 도메인과 쌍을 이루는 완전한 경쇄를 함유한다. $F(ab')_2$ 단편은 힌지 영역의 디설파이드 결합에 의해 연결된 항체 분자의 2개의 항원-결합 아암을 함유한다.

[0434] 또한, 본 명세서에 기재된 항체는 당해 분야에 공지된 다양한 파아지 디스플레이 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 파아지 디스플레이 방법에서, 기능적 항체 도메인은 그들을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 지니는 파아지 입자의 표면 상에 발현된다. 특히, VH 및 VL 도메인을 코딩하는 DNA 서열은 동물 cDNA 라이브러리(*예를 들어*, 감염된 조직의 인간 또는 쥣과 cDNA 라이브러리)로부터 증폭된다. VH 및 VL 도메인을 코딩하는 DNA는 PCR에 의해 scFv 링커와 함께 재조합되고, 파아지미드 벡터 내로 클로닝된다. 벡터가 *E. 콜리*에서 전기천공되고, *E. 콜리*는 헬퍼 파아지에 의해 감염된다. 이들 방법에 사용되는 파아지는 전형적으로 fd 및 M13을 포함하는 섬유상 파아지이며, VH 및 VL 도메인은 일반적으로 파아지 유전자 III 또는 유전자 VIII 중 하나에 재조합적으로 융합된다. 특정 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 발현하는 파아지는 *예를 들어*, 표지된 항원 또는 고체 표면 또는 비드에 결합되거나 포획된 항원을 사용하여 항원으로 선택되거나 동정될 수 있다. 본 명세서에 기재된 항체를 제조하는데 사용될 수 있는 파아지 디스플레이 방법의 예는 Brinkman U *등*, (1995) J Immunol Methods 182: 41-50; Ames RS *등*, (1995) J Immunol Methods 184: 177-186; Kettleborough CA *등*, (1994) Eur J Immunol 24: 952-958; Persic L *등*, (1997) Gene 187: 9-18; Burton DR & Barbas CF (1994) Advan Immunol 57: 191-280; PCT 출원 번호 PCT/GB91/001134; 국제공개 번호 WO 90/02809, WO 91/10737, WO 92/01047, WO 92/18619, WO 93/1 1236, WO 95/15982, WO 95/20401, 및 WO 97/13844; 및 미국 특허 제5,698,426호, 제5,223,409호, 제5,403,484호, 제5,580,717호, 제5,427,908호, 제5,750,753호, 제5,821,047호, 제5,571,698호, 제5,427,908호, 제5,516,637호, 제5,780,225호, 제5,658,727호, 제5,733,743호 및 제5,969,108호에 개시된 방법들을 포함하며, 이들 모두 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.

[0435] 상기 참고문헌에 기재된 바와 같이, 파아지 선택 후, 파아지로부터의 항체 코딩 영역은 단리되어, 인간 항체 또는 임의의 다른 원하는 항원 결합 단편을 포함하는 전체 항체를 생성시키는데 사용될 수 있고, 포유동물 세포, 곤충 세포, 식물 세포, 효모 및 박테리아를 포함하는, 임의의 원하는 숙주에서 *예를 들어*, 아래에 기재된 바와 같이 발현된다. 항체 단편, 예컨대 Fab, Fab' 및 $F(ab')_2$ 단편을 재조합으로 생산하는 기술은 또한 당해 분야에 공지된 방법, 예컨대 PCT 공개 공보 WO 92/22324호; Mullinax RL *등*, (1992) BioTechniques 12(6): 864-9; Sawai H *등*, (1995) Am J Reprod Immunol 34: 26-34; 및 Better M *등*, (1988) Science 240: 1041-1043에 개시된 방법을 사용하여 이용될 수 있으며, 이들 모두는 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0436] 특정 구현예에서, 전체 항체를 생성하기 위해, 제한 부위를 보호하기 위한 VH 또는 VL 뉴클레오타이드 서열, 제한 부위 및 측접 서열을 포함하는 PCR 프라이머가 사용되어, 템플레이트*예를 들어*, scFv 클론으로부터 VH 또는 VL 서열을 증폭시킬 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 클로닝 기술을 이용하여, PCR 증폭된 VH 도메인이 VH 불변 영역을 발현하는 벡터로 클로닝될 수 있고, PCR 증폭된 VL 도메인이 VL 불변 영역, *예를 들어* 인간 카파 또는 람다 불변 영역을 발현하는 벡터로 클로닝될 수 있다. VH 및 VL 도메인은 또한 필수 불변 영역을 발현하는 하나의 벡터로 클로닝될 수 있다. 이어서, 중쇄 전환 벡터 및 경쇄 전환 벡터가 세포주 내로 공동-형질감염되어, 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기술을 사용하여 전장 항체, *예를 들어*, IgG를 발현하는 안정한 또는 일시적인 세포주를 생성시킨다.

[0437] 키메라성 항체는 항체의 상이한 부분이 상이한 면역글로불린 분자로부터 유래된 분자이다. 예를 들어, 키메라성 항체는 인간 항체의 불변 영역에 융합된 마우스 또는 랫트 단클론성 항체의 가변 영역을 함유할 수 있다. 키메라성 항체를 생산하는 방법은 당해 기술에 공지되어있다. *예를 들어*, Morrison SL(1985) Science 229: 1202-7; Oi VT & Morrison SL(1986) BioTechniques 4: 214-221; Gillies SD *등*(1989) J Immunol Methods 125: 191-202; 및 미국 특허 제5,807,715호, 제4,816,567호, 제4,816,397호 및 제6,331,415호를 참고하며, 상기 모두는

전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0438] 인간화된 항체는 사전결정된 항원에 결합할 수 있고, 실질적으로 인간 면역글로불린의 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역 및 실질적으로 비-인간 면역글로불린(*예를 들어*, 쥣과 면역글로불린)의 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함한다. 특정 구현예에서, 인간화된 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 일부를 포함한다. 항체는 또한 중쇄의 CH1, 힌지, CH2, CH3 및 CH4 영역을 포함할 수 있다. 인간화된 항체는 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE를 포함하는 임의의 부류의 면역글로불린, 및 IgG_1, IgG_2, IgG_3 및 IgG_4를 포함하는 임의의 아이소타입으로부터 선택될 수 있다. 인간화된 항체는 당 업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있는데, 비제한적으로, CDR-그라프팅(유럽 특허 제EP 239400, 국제 공개 WO 91/09967 및 미국 특허 제5,225,539호, 제5,530,101호 및 제5,585,089호), 베니어링(veneering) 또는 재표면화(유럽 특허 EP 592106 및 EP 519596; Padlan EA (1991) Mol Immunol 28(4/5): 489-498; Studnicka GM *등*, (1994) Prot Engineering 7(6): 805-814; 및 Roguska MA *등*, (1994) PNAS 91: 969-973), 사슬 셔플링(미국 특허 제5,565,332호), 및 *예를 들어*, 미국 특허 제6,407,213호, 미국 특허 제5,766,886호, 국제공개 No. WO 93/17105; Tan P *등*, (2002) J Immunol 169: 1119-25; Caldas C *등*, (2000) Protein Eng. 13(5): 353-60; Morea V *등*, (2000) Methods 20(3): 267-79; Baca M *등*, (1997) J Biol Chem 272(16): 10678-84; Roguska MA *등*, (1996) Protein Eng 9(10): 895 904; Couto JR *등*, (1995) Cancer Res. 55 (23 Supp): 5973s-5977s; Couto JR *등*, (1995) Cancer Res 55(8): 1717-22; Sandhu JS (1994) Gene 150(2): 409-10 및 Pedersen JT *등*, (1994) J Mol Biol 235(3): 959-73에 개시된 기술을 포함하며, 이들 모두 본원에 전체적으로 참고로 포함된다. 또한, 미국 출원 공개 제US 2005/0042664 A1(2005년 2월 24일)를 참조하며, 이는 본원에 전체적으로 참고로 포함된다.

[0439] 다중특이적 항체(*예를 들어*, 이중특이적 항체)를 제조하는 방법이 기재되어있으며, 예를 들어, 미국 특허 제7,951,917호; 제7,183,076호; 제8,227,577호; 제5,837,242호; 제5,989,830호; 제5,869,620호; 제6,132,992호 및 제8,586,713호를 참고하며, 이들 모두는 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0440] 단일 도메인 항체, 예를 들어 경쇄가 결여된 항체는 당해 기술에 널리 공지된 방법에 의해 생산될 수 있다. Riechmann L & Muyldermans S (1999) J Immunol 231: 25-38; Nuttall SD *등*, (2000) Curr Pharm Biotechnol 1(3): 253-263; Muyldermans S, (2001) J Biotechnol 74(4): 277-302; 미국 특허 제6,005,079호; 및 국제공개 번호 WO 94/04678, WO 94/25591 및 WO 01/44301을 참조하며, 이들 모두는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0441] 또한, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항원에 특이적으로 결합하는 항체는, 당해 분야의 숙련가에게 잘 공지된 기술을 사용하여 항원을 "모방(mimic)"하는 항-개체특이형 항체를 생성시키는데 이용될 수 있다. *예를 들어*, Greenspan NS & Bona CA(1989) FASEB J 7(5): 437-444; 및 Nissinoff A(1991) J Immunol147(8): 2429-2438에 기술되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참고로 본원에 포함된다.

[0442] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항체와 동일한 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)의 에피토프에 결합하는, 본 명세서에 기재된 항체는 인간 항체이다. 특정 구현예에서, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 대한 결합으로부터 본 명세서에 기재된 항체 중 어느 하나를 경쟁적으로(*예를 들어*, 용량-의존적 방식으로) 차단하는 본 명세서에 기재된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 기능적 내인성 면역글로불린을 발현할 수 없지만 인간 면역글로불린 유전자를 발현할 수 있는 유전자도입 마우스가 사용될 수 있다. 특히, 인간 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 유전자 복합체는 무작위로 또는 상동성 재조합에 의해 마우스 배아 줄기 세포에 도입될 수 있다. 대안적으로, 인간 가변 영역, 불변 영역 및 다양성 영역이 인간 중쇄 및 경쇄 유전자 이외에 마우스 배아 줄기 세포에 도입될 수 있다. 마우스 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 유전자는 상동성 재조합에 의한 인간 면역글로불린 유전자좌의 도입과 별도로 또는 동시에 비-기능적으로 될 수 있다. 특히, J_H 영역의 동종접합성 결실은 내인성 항체 생산을 방지한다. 변형된 배아 줄기 세포가 확대되고, 배반포에 마이크로주사되어, 키메라성 마우스를 생산한다. 그런 다음 키메라성 마우스를 사육하여 인간 항체를 발현하는 동종접합성 자손을 생산한다. 유전자도입 마우스는 선택된 항원, *예를 들어* 항원의 전부 또는 일부(*예를 들어*, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3))로 정상적인 방식으로 면역화된다. 항원에 대한 단클론성 항체는 종래의 하이브리도마 기술을 사용하여 면역화된, 유전자도입 마우스로부터 수득될 수 있다. 유전자도입 마우스가 보유하고 있는 인간 면역글로불린 이식유전자는 B 세포 분화동안 재배치되며, 이어서 후속으로 부류 스위칭 및 체세포 돌연변이를 겪는다. 따라서, 이러한 기술을 사용하여, 치료적으로 유용한 IgG, IgA, IgM 및 IgE 항체를 생산하는 것이 가능하다. 인간 항체를 생산하기 위한 이 기술의 개요에 대해서는, Lonberg N & Huszar D(1995) Int Rev Immunol 13: 65-93을 참고한다(이는 전체적으로 참고로 본원에 포함됨).

인간 항체 및 인간 단클론성 항체를 생산하기 위한 상기 기술 및 상기 항체를 생산하기 위한 프로토콜에 대한 상세한 설명은 예를 들어 국제 공개 번호 WO 98/24893, WO 96/34096 및 WO 96/33735; 및 미국 특허 제5,413,923호, 제5,625,126호, 제5,633,425호, 제5,569,825호, 제5,661,016호, 제5,545,806호, 제5,814,318호 및 제5,939,598호를 참고하며, 이들 모두 본원에 전체적으로 참고로 포함된다. 인간 항체를 생산할 수 있는 마우스의 예는 Xenomouse™(Abgenix, Inc.; 미국 특허 제6,075,181호 및 제6,150,184호), HuAb-Mouse™(Mederex, Inc./Gen Pharm; 미국 특허 제5,545,806호 및 제5,569,825호), Trans Chromo Mouse™(Kirin) 및 KM Mouse™(Medarex/Kirin)을 포함하며, 이들 모두 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0443] LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3)에 특이적으로 결합하는 인간 항체는 인간 면역글로불린 서열로부터 유래된 항체 라이브러리를 사용하여 상기 기재된 파아지 디스플레이 방법을 포함하는 당해 분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. *또한 하기를 참조하며:* 미국 특허 제4,444,887호, 제4,716,111호 및 제5,885,793호; 및 국제 공개 번호 WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 및 WO 91/10741, 이들 모두 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0444] 일부 구현예에서, 인간 항체는 마우스-인간 하이브리도마를 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV)로 형질전환된 인간 말초 혈액 림프구가 마우스 골수종 세포와 융합되어, 인간 단클론성 항체를 분비하는 마우스-인간 하이브리도마를 제조할 수 있으며, 이들 마우스-인간 하이브리도마가 선별되어, 표적 항원(*예를 들어*, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3))에 특이적으로 결합하는 인간 단클론성 항체를 분비하는 것을 결정한다. 이러한 방법은 공지되어 있고, 당업계에 기재되어있으며, *예를 들어*, Shinmoto H *등*, (2004) Cytotechnology 46: 19-23; Naganawa Y *등*, (2005) 인간 항체 14: 27-31을 참고하며, 이들 각각은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0445] 6.6 키트

[0446] 또한, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 항체, 또는 이의 약제학적 조성물 또는 이의 콘주게이트를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 성분 중 하나 이상, 예컨대 본원에서 제공된 하나 이상의 항체로 채워지는 하나 이상의 컨테이너를 포함하는 약제학적 팩 또는 키트가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 키트는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 및 임의의 예방적 또는 치료적 제제, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들을 함유한다. 특정 구현예에서, 키트는 T 세포 미토겐, 예컨대, *예를 들어* 파이토헤마글루티닌(PHA) 및/또는 포르볼 미리스테이트 아세테이트(PMA) 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체를 함유할 수 있다. 선택적으로 상기 컨테이너(들)과 관련된 것은 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매 기관의 승인을 반영하는 의약품 또는 생물학적 제제의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 통지일 수 있다.

[0447] 또한, 상기 방법에서 사용될 수 있는 키트가 제공된다. 일 구현예에서, 키트는 하나 이상의 컨테이너에 본 명세서에 기재된 항체, 바람직하게는 정제된 항체를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 키트는 대조군으로서 실질적으로 단리된 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항원을 함유한다. 또 다른 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 키트는 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항원과 반응하지 않는 대조군 항체를 추가로 포함한다. 또 다른 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 키트는 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항원에 대한 항체의 결합을 검출하기 위한 하나 이상의 요소를 포함한다(*예를 들어*, 항체는 검출가능한 기질, 예컨대 형광 화합물, 효소 기질, 방사성 화합물 또는 발광성 화합물에 접합될 수 있거나, 또는 제1 항체를 인식하는 제2 항체가 검출가능한 기질에 접합될 수 있다). 특정 구현예에서, 본원에 제공된 키트는 재조합적으로 생산된 또는 화학적으로 합성된 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항원을 포함할 수 있다. 키트에 제공된 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항원은 또한 고형 지지체에 부착될 수 있다. 보다 특정한 양태에서, 상기 키트의 검출 수단은 LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항원이 부착된 고형 지지체를 포함한다. 이러한 키트는 또한 비-부착된 리포터-표지된 항-인간 항체 또는 항-마우스/랫트 항체를 포함할 수 있다. 이 구현예에서, LAG-3(*예를 들어*, 인간 LAG-3) 항원에 대한 항체의 결합은 상기 리포터-표지된 항체의 결합에 의해 검출될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명은 생물학적 샘플에서의 LAG-3 항원(*예를 들어*, 인간 LAG-3)의 *시험관내* 분석 및/또는 검출을 위한 본 발명의 키트의 용도에 관한 것이다.

[0448] 7. 실시예

[0449] 이 부문(즉, 부문 6)의 실시예는 예시로서 제공되는 것이지 제한하려는 것은 아니다.

[0450] 7.1 실시예 1: 인간 LAG-3에 대한 신규한 항체의 생성 및 특성 규명

[0451] 본 실시예는 CD223으로도 공지된 인간 림프구 활성화 유전자 3(LAG-3)에 결합하는 항체의 생성 및 특성 규명을 기술한다. 특히, 본 실시예는 인간 LAG-3에 특이적으로 결합하고 인간 LAG-3의 기능을 억제하는 쥣과 항체의 생성을 기술한다.

[0452] 7.1.1 항-LAG-3 항체의 생성

[0453] 항-LAG-3 항체는 면역화된 Fab 파아지 디스플레이 라이브러리의 생성 및 선별에 의해 확인되었다. 먼저, 재조합 인간 LAG-3-Fc 단백질(R&D Systems, Cat# 2319-L3-050) 및 재조합 사이노몰구스 원숭이 LAG-3-Fc 단백질(Evitria, 구입 주문)로 이전에 면역화된 3마리의 개별 마우스로부터의 비장 세포의 단일-세포 현탁액으로부터 총 RNA를 정제하였다. 마우스 당, 총 RNA를 템플레이트로 사용하여 마우스 항체 유전자로부터 가변 영역을 증폭시키기 위해 랜덤-프라이밍된 cDNA에 의해 Fab 라이브러리가 생성되었다. 중쇄 및 카파 사슬 앰플리콘을 조합하여 파아지미드 벡터에 클로닝하였다. 재조합 LAG-3 단백질(인간 LAG-3-Fc, 인간 LAG-3-6His 및/또는 30 아미노산 인간 LAG-3 펩타이드) 및/또는 사이노몰구스 LAG-3을 발현하는 세포에 대하여 3회의 선별을 수행하여, LAG-3-특이적 Fab 파아지 클론을 동정한다. 30 아미노산 인간 LAG-3 펩타이드는 GPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRY(서열번호: 199)의 아미노산 서열을 포함하는 바이오티닐화된 펩타이드이다. 선택된 Fab 클론의 주변세포질 추출물을 ELISA 또는 유세포측정으로 선별하였다. 항체 서열분석 및 오프-레이트 분석을 항-LAG-3 Fab에서 수행하였다.

[0454] 인간 LAG-3에 결합하는 쥣과 항체 세트를 확인하여 P01A12, P01C09, P05E01, P05E03, P13A04, P13A06, P13B01, P13B02, P13B03, P13B11, P13C06, P13C08, P13C10, P13D04, P13D05, P13E02, P13F01, P13F02, P13F06, P13F09, P13G01, P13G04, P13G05, P13H05, P14A04, P14B07, P14C04, P14F01, P14F06, P14G01, P14G03, P15B06, P15C02, P15E06, P15F06, P15G05, P16D04, 및 P16H05로 지정하였다. 상기 항체의 가변 영역의 서열 정보는 표 6에 요약되어 있다.

[0455] 7.1.2 LAG-3-발현 세포에 대한 항-LAG-3 Fab의 결합

[0456] 주변세포질 추출물로부터의 항-LAG-3 Fab를 유세포측정을 사용하여 LAG-3-발현 세포에 대한 결합에 대해 시험하였다. 간단히, 야생형 및 인간 LAG-3-발현 Jurkat 세포를 96-웰 U-바닥 플레이트(Sarstedt)에서 샘플 완충액(PBS (Gibco, Cat# 10010-015) + 0.5% FBS (Gibco, Cat# 10270-106))에 웰당 2 x 10^5 세포로 분주하였다. 항-LAG-3 Fab 주변세포질 추출물 22㎕ 및 희석된 항-c-myc 항체(Gentaur, 클론# 9E10, Cat# 04-cmyc-9E10) 83㎕를 실온에서 30분 동안 배양하였다. 100㎕의 주변세포질 추출물/항-c-myc 혼합물을 세포에 첨가한 다음, 얼음 상에서 1시간 동안 배양하였다. 세포를 3회 세정한 후, 염소 항-마우스 APC(BD Biosciences, Cat# 550826)와 함께 얼음 상에서 30분 동안 배양하였다. 세포를 3회 세정한 후 FACS 장치(BD Accuri6)에 의해 분석하였다.

[0457] 도 1a~1c에 도시된 바와 같이, 시험된 모든 항-LAG-3 Fab는 인간 LAG-3을 발현하는 Jurkat 세포에 대한 결합을 나타냈다. P05E01의 분명한 저수준의 결합은 주변세포질 추출물에서의 낮은 Fab 농도로 인한 것일 수 있다. P05E01의 결합은 추후 실험에서 확인되었다(데이터는 도시되지 않음).

[0458] 7.1.3 항-LAG-3 Fab 또는 항체의 리간드 차단 활성

[0459] 항-LAG-3 Fab는 MHC 부류 II 발현 세포에 대한 재조합 인간 LAG-3의 결합을 차단하는 능력에 대해 시험하였다. LAG-3-6His(Acro Biosystems, Cat# LA3-H5222)를 4℃에서 10분 동안 6 μg/ml의 항-His 바이오틴(Genscript, 클론# A00186, Cat# A00613)과 함께 10 μg/ml로 배양하였다. 그런 다음, 이 혼합물을 4℃에서 60분 동안 항-LAG-3 Fab의 10000 ng/ml(도 2a) 또는 연속 희석(21170, 7056.6, 2352.2, 784.0, 261.3, 87.1, 29.0, 또는 9.7 ng/ml)(도 2b) 또는 LAG-3에 특이적이지 않은 음성 대조군 Fab와 함께 배양한 후, 4℃에서 60분간 50,000 Raji 세포와 함께 배양하였다. 배양물을 샘플 완충액(PBS + 2% FBS + 0.09% 아지드화 나트륨)으로 2회 세정한 후 4℃에서 30분간 샘플 완충액내에서 스트렙타비딘-PE(Biolegend, Cat# 405204)와 함께 배양하였다. 세포를 2회 세정한 다음, FACS Fortessa 세포계산기(Becton Dickinson)로 분석하였다.

[0460] 도 2a 및 2b에 도시된 바와 같이, 시험된 모든 항-LAG-3 Fab는 가교결합된 재조합 LAG-3-6His의 MHC 부류 II 양성 Raji 세포에 대한 결합을 차단하였다.

[0461] 선택된 Fab의 가변 영역을 인간 중쇄(Ch1, Ch2 및 Ch3) 및 경쇄(CL) 불변 영역 내로 클로닝하고, 전장 IgG_1 키메라성 항체로서 발현시키고 다양한 농도(96360, 48180, 24090, 12045, 6022, 3011, 1505, 753, 376, 188, 또

는 94 ng/ml)에서 상기 기재된 바와 같은 유사한 리간드 차단 검정에서 시험하였다.

[0462] 시험된 전장 키메라성 항-LAG-3 항체는 모두 재조합 LAG-3 및 Raji 세포를 발현하는 MHC 부류 II 사이의 상호작용을 차단하였다(도 3).

[0463] **7.1.4 스타필로코쿠스 장독소 A(SEA) 자극시에 인간 PBMC에 대한 항-LAG-3 항체의 효과**

[0464] 스타필로코쿠스 장독소 A(Staphylococcus Enterotoxin A, SEA)로 자극된 일차 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMCs)를 사용하여 키메라성 항-LAG-3 항체 P13B02의 기능적 활성을 시험하였다. 간단히, 동결보존된 인간 PBMC(연구용 혈액 성분)를 96-웰 NUNCLON 델타 표면 플레이트(NUNC™)에서 Normocin™(Invivogen, Cat# ant-nr-1) 및 10% 열-불활성화된 FBS(Thermo Fisher Scientific, Cat# 26140079)가 보충된 RPMI1640에 10^5 세포/웰로 플레이팅하였다. 37℃, 5% CO_2 및 97% 습도에서 5일 동안 세포를 100 ng/ml SEA(Toxin Technologies, Cat# at101red) 및 10 μg/ml P13B02 또는 아이소타입 대조군 항체와 함께 배양했다. 정화된 상청액을 수집하여 분석할 때까지 -80℃에서 저장하였다. AlphaLISA(Perkin Elmer, Cat# AL221C)를 사용하여 IL-2 수준을 결정하였다.

[0465] 도 4에 도시된 바와 같이, 항-LAG-3 항체 P13B02는 SEA 초항원으로 자극된 인간 PBMC에서 IL-2 생산을 증가시켰다.

[0466] **7.2 실시예 2: 인간 LAG-3에 대한 인간화된 항체의 생성 및 특성 규명**

[0467] 본 실시예는 쥣과 항체 P13B02의 인간화 및 인간화된 항체의 특성규명을 기술한다.

[0468] **7.2.1 쥣과 항체 P13B02의 인간화**

[0469] 상동성 매칭을 사용하여 쥣과 항체 P13B02의 CDR을 이식하기 위해 인간 수용체 프레임워크 영역을 선택하였다. 데이터베이스, *예를 들어*, 인간 및 마우스의 면역글로불린 유전자좌로부터의 생식계열 가변성 유전자의 데이터베이스(IMGT 데이터베이스(국제 ImMunoGeneTics 정보 시스템®; Lefranc MP *등*, (1999) 핵산 Res 27(1): 209-12; Ruiz M *등*, (2000) Nucleic Acids Res 28(1): 219-21; Lefranc MP (2001) Nucleic Acids Res 29(1): 207-9; Lefranc MP (2003) Nucleic Acids Res 31(1): 307-10; Lefranc MP *등*, (2005) Dev Compo Immunol 29(3): 185-203; Kaas Q *등*, (2007) 기능적 유전체학 & 프로테오믹스의 브리핑 6(4): 253-64) 또는 VBASE2(Retter I *등*, (2005) 핵산 Res 33, 데이터베이스 사안 D671-D674) 또는 카밧 데이터베이스(Johnson G *등*, (2000) 핵산 Res 28: 214-218)) 또는 공보들(*예를 들어*, 카밧 EA *등*, (1991) 면역학적 관심의 단백질 서열, 제5 Edition, 미국 보건복지부, NIH 공개 번호 91-3242) 모두 그 쥣과 중쇄 및 경쇄 가변 영역이 속하는 인간 아과를 확인하는데 사용될 수 있으며, 수용체 분자로서 사용하기 위한 최적화 인간 생식계열 프레임워크를 결정하고, 상기 문헌들은 모두 전체적으로 본원에 참고로 포함된다. 수용체로서 사용되는 상기 아과 내 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열의 선택은 CDR1 및 CDR2 영역의 서열 상동성 및/또는 구조의 매치에 기초하여, 그라프팅 후에 6개의 CDR의 적절한 상대적인 제시를 보존하는 것을 돕는다.

[0470] BioEdit 서열 정렬 편집기(Hall, TA 1999. BioEdit: Windows 95/98/NT용 사용자-친화적인 생물학적 서열 정렬 편집기 및 분석 프로그램. Nucl. Acids Symp.Ser 41: 95-98, 이는 전체적으로 참고로 포함됨)을 사용하여 IMGT.org에서 다운로드한 IMGT 데이터베이스 검색은 P13B02 중쇄 가변 영역 프레임워크와 인간 중쇄 가변 영역 하위그룹 IGHV1의 구성원 사이의 양호한 상동성을 나타냈다. CDR 및 프레임워크 서열 모두의 가장 높은 상동성 및 동일성이 생식계열 서열에 대해 관측되었다: IGHV1-46*01(서열번호: 153)(62% 동일성; 98개 중 61개 아미노산 잔기); IGHV1-69-2*01(서열번호: 154)(63% 동일성; 62/98); IGHV1-3*01(서열번호: 155)(64% 동일성; 63/98); IGHV1-24*01(서열번호: 156)(61% 동일성; 60/98); IGHV1-2*01(서열번호: 157)(60% 동일성; 59/98); IGHV1-45*01(서열번호: 158)(59% 동일성; 58/98); 및 IGHV1-18*01(서열번호: 159)(60% 동일성; 59/98).

[0471] 동일한 접근법을 사용하여, P13B02 경쇄 가변 영역 서열은 인간 경쇄 가변 영역 κ 하위그룹 IGKV3 및 IGKV1의 구성원에 대해 양호한 상동성을 나타냈다. CDR 및 프레임워크 서열 모두의 최고 상동성 및 동일성이 생식계열 서열에 대해 관측되었다: IGKV3-20*01(서열번호: 160)(59% 동일성; 96개 중 57개 아미노산 잔기); IGKV3D-15*01 및 IGKV3-15*01(서열번호: 161)(58% 동일성; 56/96); IGKV3D-20*01(서열번호: 162)(59% 동일성; 57/96); IGKV3D-7*01(서열번호: 163)(58% 동일성; 56/96); IGKV1-9*01(서열번호: 164)(63% 동일성; 61/96); 및 IGKV3-11*01(서열번호: 165)(60% 동일성; 58/96).

[0472] 인간화 프로세스의 개시점으로서, 인간 IGHV1-46*01(서열번호: 153)의 프레임워크 영역 1, 2 및 3 및 인간 IGHJ1*01(서열번호: 200)의 프레임워크 영역 4를 인간 프레임워크 수용체로 사용하여 마우스 P13B02 VH의 CDR

그래프팅된 버전을 생성시켰다. CDR 또는 상호-가변 영역 패킹의 형태에 영향을 미칠 수 있는 위치에서 다수의 복귀 돌연변이가 발생하여, 항체(H0-H4; 서열번호: 56~60 및 220, 각각)의 전체 활성을 유지하는데 구조적으로 중요할 수 있다(도 5a). 유사하게, 인간 IGKV3-20*01(서열번호: 160)의 프레임워크 영역 1, 2 및 3 및 인간 IGKJ1*01(서열번호: 201)의 프레임워크 4를 인간 프레임워크 수용체(L0; 서열번호: 73)로 사용하여 마우스 P13B02 VL의 CDR 그래프팅된 버전을 생성시켰다(도 5b). 다양한 위치(L1-L4; 각각 서열번호: 74~77)(도 5b)에서 복귀 돌연변이가 생성되었다. 인간화된 VHs H0-H4 및 인간화된 VLs L0-L4의 서열은 표 1에 제공된다. 표 10은 마우스 및 인간 항체 프레임워크 영역 사이에서 상이한 위치를 나타내고, 상기 기재된 인간화된 VH 및 VL 중 적어도 하나에서 복귀 돌연변이를 거친다. 표 11은 마우스 및 인간 항체 프레임워크 영역 사이에서 상이한 위치를 나타내며, H1_R98K_L4M에서 복귀 돌연변이를 거친다.

표 10. 인간화된 VH 또는 VL 중 적어도 하나에서 프레임워크 복귀 돌연변이의 요약.

중쇄 가변 영역		
Kabat 위치	P13B02 VH	IGHV1-46*01 (서열번호: 153)
H4	M	L
H5	K	V
H12	V	K
H23	T	K
H27	F	Y
H28	N	T
H29	I	F
H30	K	T
H48	I	M
H69	I	M
H71	A	R
H75	S	T
H76	N	S
H80	L	M
H81	Q	E
H94	T	R
경쇄 가변 영역		
Kabat 위치	P13B02 VL	IGKV3-20*01 (서열번호: 160)
L3	L	V
L22	T	S
L36	F	Y
L43	S	A
L47	W	L
L58	V	I
L70	S	D
L71	Y	F

표 11. H1_R98K_L4M 에서 프레임워크 복귀 돌연변이의 요약.

Kabat 위치	P13B02 VH	IGHV1-46*01 (서열번호: 153)
H4	M	L
H27	F	Y
H28	N	T
H29	I	F
H30	K	T
H69	I	M
H71	A	R
H94	T	R

[0473]

[0474] 또한, P13B02의 HCDR3은 인테그린 결합 모티프 "RGD"를 모방하기 위해 이전에 실증된 "RYD" 모티프를 함유한다. "RYD" 모티프가 LAG-3에 대한 결합에 영향을 미치지 않고 제거될 수 있는지 여부를 테스트하기 위해, 카밧 정의에 따라 넘버링된, 아미노산 치환 R98K 또는 D100E가 중쇄에 도입되었다.

[0475] P13B02-01 내지 P13B02-37로 지정된 37개의 인간화된 항체의 패널을 상기 설명에 기초하여 설계하고 전장 IgG_1 항체로서 생성시켰다. P13B02-30은 3가지 버전으로 생성되었다: P13B02-30(IgG_1)로 지칭되는 IgG_1 G1m17 동종이인자형을 함유하는 전장 항체; P13B02-30(IgG_1 G1m17 N297A)로 지칭되는 N297A 돌연변이를 갖는 IgG_1 G1m17 동종이인자형을 함유하는 전장 항체; 및 P13B02-30(IgG_1 G1m3 N297A)로 지칭되는 N297A 돌연변이를 갖는 IgG_1 G1m3 동종이인자형을 함유하는 전장 항체. P13B02-01 내지 P13B02-37의 가변 영역의 서열 정보는 표 7에 요약되

어 있다. P13B02-30(IgG_1 G1m3 N297A)의 2개의 배치(batch)를 생산자 세포에서 번역후 처리를 검사하였다. 상기 모든 37개의 인간화된 항체는 표면 플라즈몬 공명 분석에서 재조합 인간 LAG-3에 대한 결합을 유지하였다(데이터는 나타내지 않음).

[0476] **7.2.2 인간 LAG-3에 대한 인간화된 항-LAG-3 항체의 결합**

[0477] 항-LAG-3 항체를 유세포측정을 사용하여 일차 인간 T 세포에 대한 결합에 대해 시험하였다. 37℃, 5% CO_2 및 97% 습도에서 5일 동안 100 ng/ml SEA(Toxin Technologies, Cat# at101red)의 존재하에, Normocin™(Invivogen, Cat# ant-nr-1) 및 10% 열-불활성화된 FBS(Thermo Fisher Scientific, Cat# 26140079)를 T-75 플라스크(Corning)에 보충한 RPMI1640에 동결보존된 인간 PBMCs(연구 혈액 성분)을 10^6 세포/ml로 플레이팅하였다. 그리고나서, 배양된 PBMC를 96-웰 U-바닥 플레이트(Nunc)에 10^5 세포/웰로 플레이팅하였다. 세포를 얼음 위에서 30분 동안 항-LAG-3 항체 10 ㎍/㎖와 함께 배양하였다. 세포를 3회 세정한 후 항-CD4-PE/Cy7(Biolegend, 클론# OKT4, Cat# 317414), 항-CD8-FITC(Biolegend, 클론# RPA-T8, Cat# 301060), 항-CD3-APC(BD Biosciences, 클론# SP34-2, Cat# 557597), LIVE/DEAD® Fixable Near-IR 데드 셀 스테인(Dead Cell Stain)(Life Technologies, Cat# L10119), Fc 블록(BD Biosciences, Cat# 422302), 및 염소 항-인간 IgG-PE(ThermoFisher, Cat# PA1-74408)와 함께 배양하였다. 세포를 얼음 위에서 30분 동안 배양하고, 세정하고, FACS 장치(BD Canto)로 분석하였다. 도 6a에 나타낸 바와 같이, 키메라성 항체 P13B02 및 시험된 모든 인간화된 항체는 SEA 초항원으로 자극된 일차 CD4+ 인간 T 세포에 대한 결합을 나타냈다.

[0478] 다음으로, 인간 PBMC를 상기 기재한 것과 유사하게 SEA 초항원을 사용하여 활성화시키고, 연속 희석된(50000, 15000, 4500, 1350, 407, 122, 37, 또는 11 ng/ml) P13B02-16 또는 아이소타입 대조군 항체와 함께 배양하였다. 결합은 FACS Fortessa 세포계산기(Becton Dickinson)로 분석하였다. 인간화된 항체 P13B02-16은 용량-의존 방식으로 활성화된 일차 인간 CD4+ T 세포에 결합하였다(도 6b).

[0479] **7.2.3 인간화된 항-LAG-3 항체의 리간드 차단 활성**

[0480] 다음으로, 가교결합된 재조합 LAG-3-6His 및 Raji 세포를 발현하는 MHC 부류 II 사이의 상호작용을 차단하는 인간화된 항-LAG-3 항체의 능력을 전술한 바와 같이 검사하였다. 모두 인간 IgG_1 불변 영역을 포함하는, 인간화된 항체 P13B02-06, P13B02-07, P13B02-16, P13B02-26, 및 P13B02-27은 각각 57820, 28910, 14455, 7228, 3613, 1807, 903, 452, 226, 113, 및 56 ng/ml에서 시험하였다(도 7a). 인간화된 항체 P13B02-30(IgG_1 G1m17 N297A)을 96360, 48180, 24090, 12045, 6022, 3011, 1505, 753, 376, 188 및 94 ng/ml에서 시험하였다(도 7b).

[0481] 도 7a 및 7b에 나타낸 바와 같이, 시험된 모든 인간화된 항체는 MHC 부류 II 양성 Raji 세포에 대한 LAG-3 결합을 효과적으로 차단하였다.

[0482] **7.2.4 스타필로코쿠스 장독소 A(SEA) 자극시에 인간 PBMCs에 대한 인간화된 항-LAG-3 항체의 효과**

[0483] 스타필로코쿠스 장독소 A(SEA)에 의해 자극된 일차 인간 PBMC를 사용하여 인간화된 항체 P13B02-30(IgG_1)의 기능적 활성을 평가하였다. 동결보존된 인간 PBMCs(연구 혈액 성분)는 96-웰 NUNCLON 델타 표면 플레이트(NUNC™)에서 Normocin™(Invivogen, Cat# ant-nr-1) 및 10% 열-불활성화된 FBS(Thermo Fisher Scientific, Cat# 26140079)를 보충한 RPMI1640에 10^5 세포/웰로 플레이팅하였다. 세포를 37℃, 5% CO_2 및 97% 습도에서 5일 동안 100 ng/ml SEA(Toxin Technologies, Cat# at101red) 및 10 ㎍/ml P13B02-30(IgG_1) 또는 아이소타입 대조군 항체와 함께 배양했다. 정화된 상청액을 수집하여 분석할 때까지 -80℃에서 저장하였다. AlphaLISA(Perkin Elmer, Cat# AL221C)를 사용하여 IL-2 수준을 결정하였다.

[0484] 도 8a에 도시된 바와 같이, 항-LAG-3 항체 P13B02-30(IgG_1)은 SEA 초항원으로 자극된 인간 PBMC에서 IL-2 생산을 향상시켰다.

[0485] 유사한 실험에서, 동결보존된 인간 PBMC를 37℃, 5% CO_2 및 97% 습도에서 5일 동안 100 ng/ml SEA(Toxin Technologies, Cat# at101red) 및 10 ㎍/ml P13B02-16(IgG_1) 또는 아이소타입 대조군 항체와 함께 5 ㎍/ml의 항-PD-1 항체 펨브롤리주맙(Pembro)(Myoderm), 항-PD-1 항체 니볼루맙(Nivo)(Myoderm), 3개의 상이한 항-PD-L1 항체, 또는 항-CTLA-4 항체 이필리무맙(Ipi)(Myoderm)의 존재 또는 부재하에 배양하였다. 정화된 상청액을 수집

하여 분석할 때까지 -80℃에서 저장하였다. AlphaLISA(Perkin Elmer, Cat# AL221C)를 사용하여 IL-2 수준을 결정하였다. 항-PD-L1 항체 #1은 미국 출원 공개 제US2014/0341917호(본 명세서에서 그 전체가 참고로 포함됨)에 제공된 항체 A09-246-2의 가변 영역 서열에 기초하여 생성되었다. 미국 특허 제8,779,108호(본 명세서에서 그 전체가 참고로 포함됨)에 제공된 항체 2.14H9OPT의 가변 영역 서열에 기초하여 항-PD-L1 항체 #2를 생성하였다. 항-PD-L1 항체 #3은 미국 특허 제8,217,149호(본 명세서에서 그 전체가 참고로 포함됨)에 제공된 서열에 기초하여 생성되었다. 상기 3가지 항-PD-L1 항체의 서열은 표 12에 열거되어있다.

표 12. 항-PD-L1 항체의 서열

서열번호:	설명	아미노산 서열
202	항 -PD-L1 항체 #1 중쇄	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGIT FYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
203	항-PD-L1 항체 #1 경쇄	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPS GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLQPKANP TVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
204	항-PD-L1 항체 #2 중쇄	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEK YYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
205	항-PD-L1 항체 #2 경쇄	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATG IPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
206	항-PD-L1 항체 #3 중쇄	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
207	항-PD-L1 항체 #3 경쇄	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0486]

[0487] 도 8b에 도시된 바와 같이, P13B02-16(IgG_1)은 단독으로 또는 항-PD-1 항체 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙, 항-PD-L1 항체 #1, #2 또는 #3, 또는 항-CTLA-4 항체 이필리무맙과 조합하여, SEA 초항원의 존재하에 인간 PBMC에서 IL-2 생산을 향상시켰다.

[0488] **7.2.5 종양 침윤 림프구의 사이토카인 생산에 대한 인간화된 항-LAG-3 항체의 효과**

[0489] 항-LAG-3 항체 P13B02-30(IgG_1 G1m3 N297A)은 단독으로 또는 항-PD-1 항체와 조합하여, 활성화된 원발성 종양 침윤 림프구(TIL)의 사이토카인 생성을 자극하는 그의 능력에 대해 추가로 평가하였다. 기계적 미세절제를 *통해* 신세포암종(RCC)(단계 I) 또는 결장직장암(CRC)(단계 II) 종양(UMass Medical School, Worcester, MA)으로부터의 단일-세포 현탁액을 단리하였다. 일부 경우에는 섬유증 수준에 따라 효소적 소화가 필요했다(리베라제 및 DNAseI, Roche). 세포를 96-웰 NUNCLON 델타 표면 플레이트(NUNC™, Cat# 143761)에서 Normocin™(Invivogen, Cat# ant-nr-1), 재조합 인간 IL-2(20U/ml, R&D Systems, Cat# 202-IL-010) 및 10% 열-불활성화된 FBS(Thermo Fisher Scientific, Cat# 26140079)가 보충된 RPMI1640에 5 × 10^4 세포/웰로 1일 동안 레스팅(rest)하였다. 다음날, 샘플을 원심분리하고 20 μg/ml의 P13B02-30(IgG_1 G1m3 N297A) 및 5 μg/ml의 항-PD-1 항체 펨브롤리주맙(Pembro)(Myoderm)을 함유하는 신선한 배양 배지 및 항-CD3/CD28 마이크로비드(1:1 비드:세포 비)를 최종 용적 100㎕로 첨가하고, 37℃ 및 5% CO_2에서 3일 동안 배양하였다. 무세포 상청액을 수집하여 분석할 때까지 -80

℃에서 저장했다. TNFα 수준은 AlphaLISA(Perkin Elmer, Cat# AL208C)를 사용하여 결정하였다.

[0490] 도 9a 및 9b에 나타낸 바와 같이, 항-LAG-3 항체 P13B02-30(IgG_1 G1m3 N297A)은 RCC 또는 CRC 종양으로부터 활성화된 1차 TIL의 TNFα 생산을 향상시켰다.

[0491] **7.2.6 항-LAG-3 항체는 LAG-3-매개된 세포 억제 검정에서 T 세포 활성화를 향상시킨다**

[0492] 이 실시예에서, 세포 억제 검정에서 LAG-3에 대한 항-LAG-3 항체 P13B02-30(IgG_1 G1m3 N297A)의 억제 효과를 평가하기 위해 NFAT-루시퍼라제 리포터 라인을 사용하였다. 아래에서 설명하는 두 가지 실험을 수행하였다.

[0493] 두 가지 실험 각각에서, Jurkat-NFAT-LAG-3 세포를 검정 배지(RPMI + 10% 열-불활성화된 FBS + 1% Pen/Strep)에서 $1x10^6$ 세포/mL의 2.5x 작업 농도로 현탁시켰다. Raji 세포를 검정 배지에서 $1x10^6$ 세포/mL의 3.33× 작업 농도로 현탁시켰다. 포도상구균 장독소 E(Toxin Technology)를 검정 배지에서 0.04 ng/mL의 10× 작업 농도로 제조하였다. 항-LAG-3 항체 또는 아이소타입 항체의 연속 희석을 분석 배지에서 수행하였다. 첫 번째 실험에서 항체 농도는 0.2~50 μg/mL 범위였다. 두 번째 실험에서 항체 농도는 0.1~100 μg/mL 범위였다. 항체의 연속 희석액을 준비한 후 Jurkat-NFAT-LAG-3 세포 40 μL와 항체 용액 20 μL를 U-바닥 96-웰 플레이트에서 37℃ 및 5% CO_2에서 30분간 예비-배양하였다. Raji 세포 30 μL 및 포도상구균 장독소 E 10 μL를 96-웰 플레이트에 첨가하고 5~6시간 동안 배양하였다. Bio-Glo 루시퍼라제(Promega) 100 μL를 각 웰에 첨가하고, EnVision Plate Reader(Perkin Elmer)를 사용하여 10~15분 후에 발광을 기록하였다.

[0494] 도 10a 및 10b에 나타낸 바와 같이, 항-LAG-3 항체는 아이소타입 대조군 항체에 비해, 용량-의존적 방식으로 NFAT-루시퍼라제 리포터 신호를 유의하게 증가시켰다.

[0495] **7.3 실시예 3: 항-LAG-3 항체의 에피토프 맵핑**

[0496] 이 실시예에서, 항-LAG-3 항체 P13B02-30의 에피토프를 하기 기술된 바와 같이 특성규명하였다.

[0497] **7.3.1 수소-중수소 교환(HDX) 질량 분광분석법을 이용한 항-LAG-3 항체의 에피토프 맵핑**

[0498] FragIT 키트(Genovis, Cat# A2-FR2-100)를 사용하여 P13B02-30(IgG_4 S228P)로부터 항-LAG-3 $F(ab')_2$를 생성하였다. 항-LAG-3 $F(ab')_2$ 및 인간 LAG-3의 상호작용은 수소-중수소 교환(HDX) 질량 분광분석법을 사용하여 연구하였다.

[0499] 펩신/프로테아제 XIII 소화를 위해, 125㎕ 대조군 완충액(50mM 포스페이트, 100mM 염화나트륨, pH 7.4) 중 7.9 ㎍의 재조합 his-태그된 인간 LAG-3(Sino Biological, Cat# 16498-H08H)을 4M 구아니딘 하이드로클로라이드 125μl, 0.85M TCEP 완충액(최종 pH 2.5)을 첨가하고, 그 혼합물을 20℃에서 5분간 배양함으로써, 변성시켰다. 이어서, 혼합물을 내부팩킹된 펩신/프로테아제 XIII(w/w, 1:1) 컬럼을 사용하여 온-칼럼 펩신/프로테아제 XIII 소화시키고, 생성된 펩타이드를 Q Exactive™ 하이브리드 사중극자-오비트랩(Quadrupole-Orbitrap) 질량 분광분석기(Thermo)에 커플링된 Waters Acquity UPLC로 구성된 UPLC-MS 시스템을 사용하여 분석하였다. 펩타이드를 2~30% 용매 B(아세토 니트릴 중 0.2% 포름산)의 19-분 구배를 갖는 50mm x 1mm C8 컬럼에서 분리하였다. Mascot로 인간 LAG-3 서열에 대한 MS/MS 데이터를 검색하여 펩타이드 동정을 수행하였다. 전구체 및 생산물의 질량 허용치는 각각 10 ppm 및 0.05 Da였다.

[0500] 20㎕의 인간 LAG-3(7.9μg) 또는 20㎕의 인간 LAG-3/$F(ab')_2$ 혼합물(7.9μg: 15.8μg)을 105㎕의 중수소 옥사이드 라벨링 완충액(50mM 인산 나트륨, 100 mM 염화나트륨, pD 7.4)과 함께 0초, 60초, 300초, 1800초, 7200초, 및 14400초 동안 20℃에서 배양하였다. 125 μl의 4M 구아니딘 하이드로클로라이드, 0.85M TCEP 완충액(최종 pH 2.5)을 첨가하여 수소/중수소 교환을 켄칭시켰다. 이어서, 켄칭된 샘플을 상기 기재된 바와 같이 컬럼 펩신/프로테아제 XIII 소화 및 LC-MS 분석에 적용하였다. 질량 스펙트럼은 MS 전용 모드로 기록하였다. 미가공 MS 데이터는 H/D 교환 MS 데이터의 분석을 위한 분석을 위한 소프트웨어인 HDX WorkBench를 사용하여 가공하였다(J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2012, 23 (9), 1512-1521, 이는 전체적으로 참고로 포함됨). 중수소 수준은 중수소화된 펩타이드와 그의 고유 형태(t_0) 사이의 평균 질량 차이를 사용하여 계산하였다.

[0501] 인간 LAG-3에 대해 달성된 서열 적용범위는 96.6%였다. 인간 LAG-3 펩타이드의 대부분이 항-LAG-3 $F(ab')_2$를 갖거나 갖지 않은 동일한 또는 유사한 중수소 수준을 나타내지만, 몇 개의 펩타이드 절편은 $F(ab')_2$ 결합시 중수소 결합을 상당히 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 중수소 흡수의 강한 감소가 서열번호: 215(SPTIPLQDLSL)의 아미

노산 서열로 이루어진 영역에서 관측되었다. 잔기는 서열번호: 166에 따라 넘버링된다.

[0502] * * *

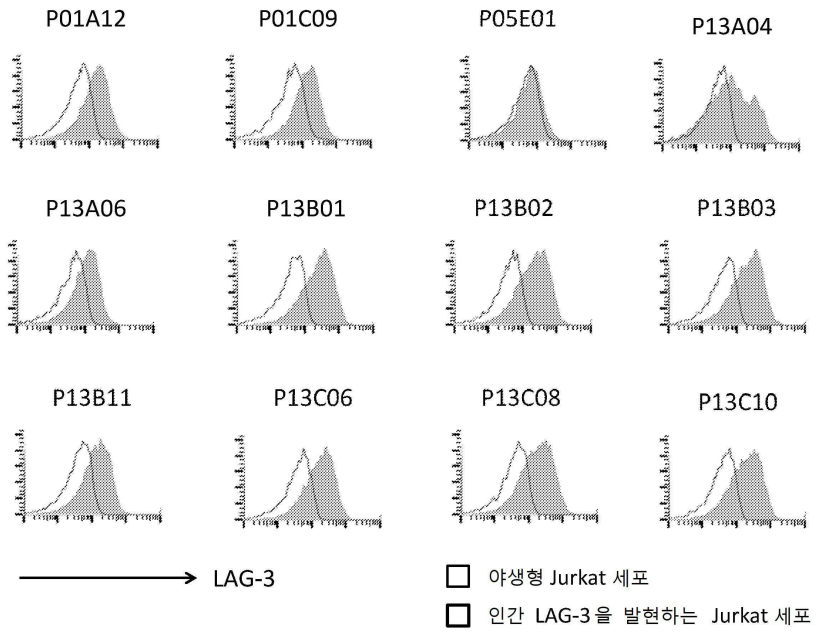
[0503] 본 발명은 본 명세서에 기재된 특정 구현예에 의해 범위가 한정되지 않는다. 실제로, 기재된 것에 추가하여 본 발명의 다양한 변형이 전술한 설명 및 첨부된 도면으로부터 당해 분야의 숙련가에게 분명해질 것이다. 상기 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내에 속한다.

[0504] 본원에 인용된 모든 참고문헌(*예를 들어*, 공보 또는 특허 또는 특허 출원)은 각각의 개별적인 참고문헌(*예를 들어*, 공보 또는 특허 또는 특허 출원)이 구체적으로 언급된 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 본원에 포함되며, 전체적으로 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 포함된다.

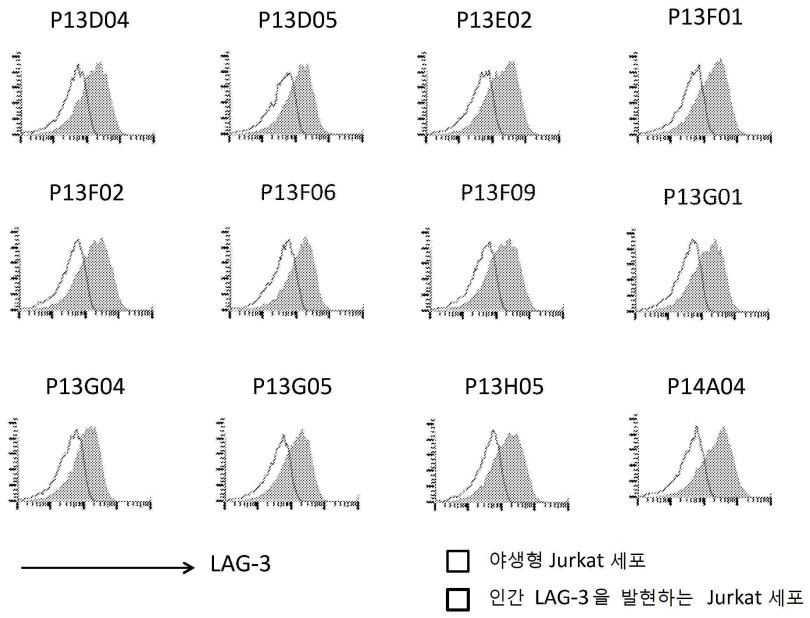
[0505] 다른 구현예는 하기 청구범위 내에 있다.

도면

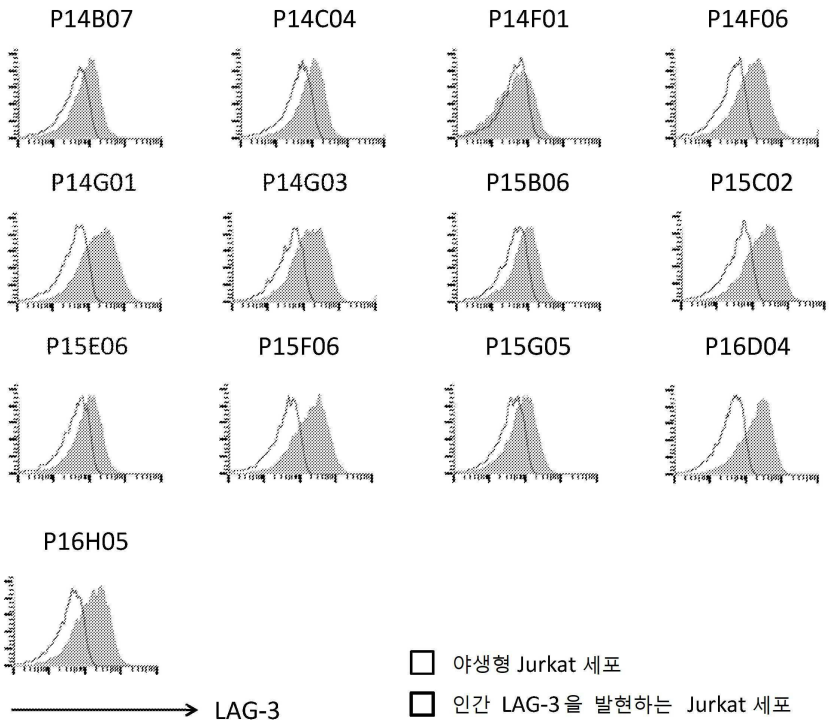
도면1a



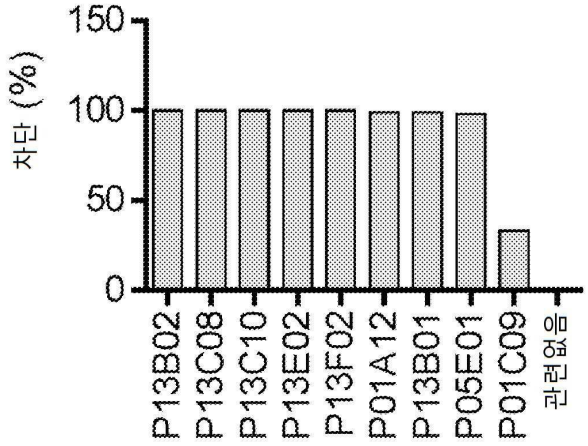
도면1b


P13D04
P13D05
P13E02
P13F01
P13F02
P13F06
P13F09
P13G01
P13G04
P13G05
P13H05
P14A04
LAG-3
야생형 Jurkat 세포
인간 LAG-3을 발현하는 Jurkat 세포

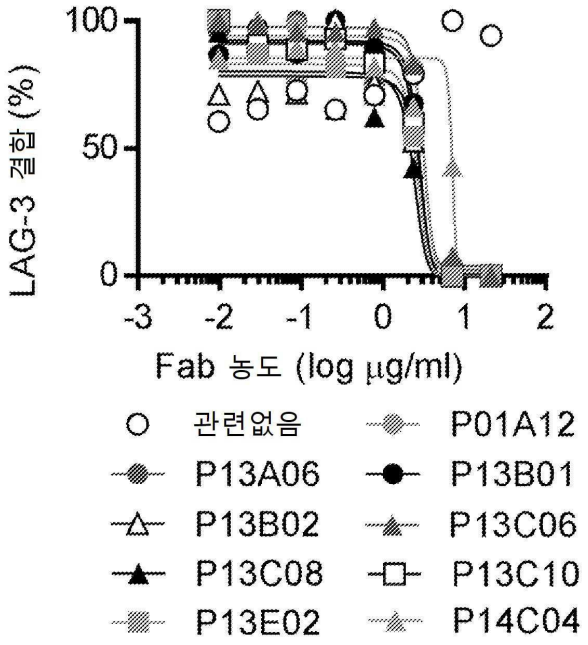
도면1c


P14B07
P14C04
P14F01
P14F06
P14G01
P14G03
P15B06
P15C02
P15E06
P15F06
P15G05
P16D04
P16H05
LAG-3
야생형 Jurkat 세포
인간 LAG-3을 발현하는 Jurkat 세포

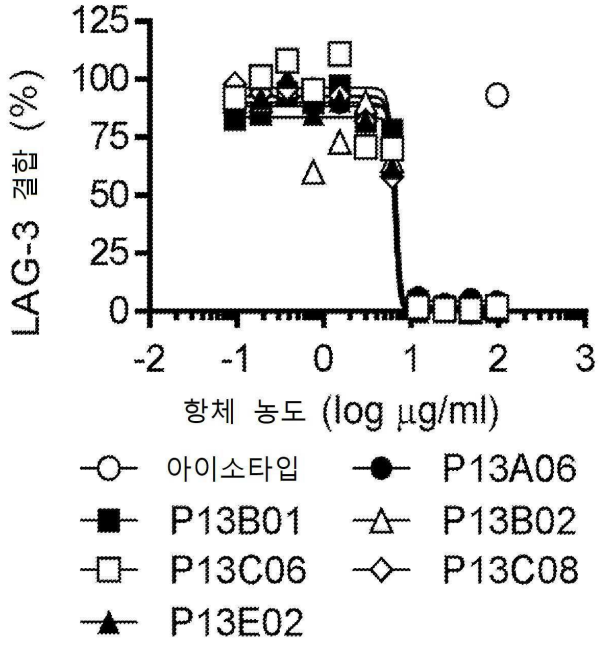
도면2a


150
100
50
0
차단 (%)
P13B02
P13C08
P13C10
P13E02
P13F02
P01A12
P13B01
P05E01
P01C09
관련없음

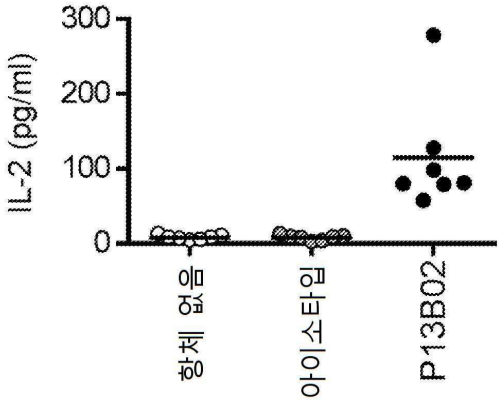
도면2b


100
50
0
LAG-3 결합 (%)
-3
-2
-1
0
1
2
Fab 농도 (log μg/ml)
관련없음
P01A12
P13A06
P13B01
P13B02
P13C06
P13C08
P13C10
P13E02
P14C04

도면3


125
100
75
50
25
0
LAG-3 결합 (%)
-2
-1
0
1
2
3
항체 농도 (log μg/ml)
아이소타입
P13A06
P13B01
P13B02
P13C06
P13C08
P13E02

도면4


300
200
100
0
IL-2 (pg/ml)
항체 없음
아이소타입
P13B02

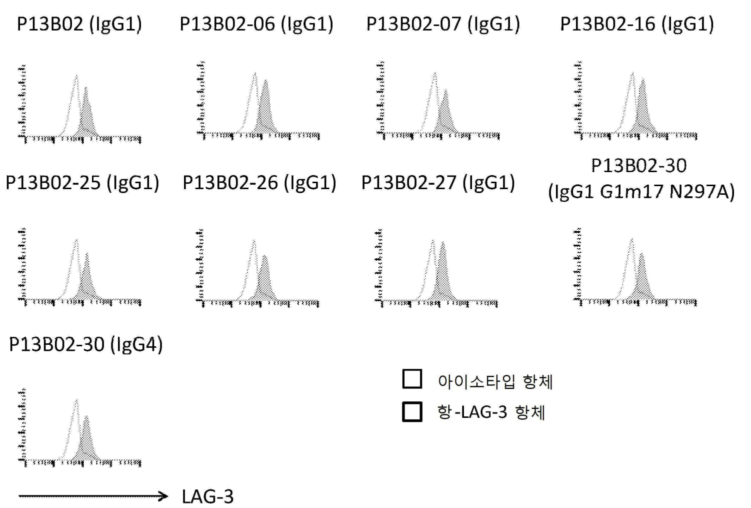
도면5a

```
                    10        20        30        40        50        60        70
            ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
H0          QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQGLEWMGEIDPANDNTKYDPKFQGRVTM
H1          .....................................................................I
H2          .....................................................................I
H3          ...MK.................T..............................................I
H4          ...MK......V..........T........................I.....................I
P13B02 VH  ...MK.....LV.......L..T..............K.R.E.....I..................KA.I
IGHV1-46*01 ..........................YTFTSY.M...............I.N.SGGS.S.AQ........
IGHJ1*01    ----------------------------------------------------------------------

                    80        90       100       110       120
            ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|.
H0          TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARYYYRYDVGGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 56)
H1          .A.........................T....................... (SEQ ID NO: 57)
H2          .A...SN....................T....................... (SEQ ID NO: 58)
H3          .A...SN....................T....................... (SEQ ID NO: 59)
H4          .A...SN...LQ...............T....................... (SEQ ID NO: 60)
P13B02 VH  .A...SN.A.LQ....T..........T.................TL...- (SEQ ID NO: 15)
IGHV1-46*01 ............................----------------------- (SEQ ID NO: 153)
IGHJ1*01    ----------------------------------AEY.QH........... (SEQ ID NO: 200)
```

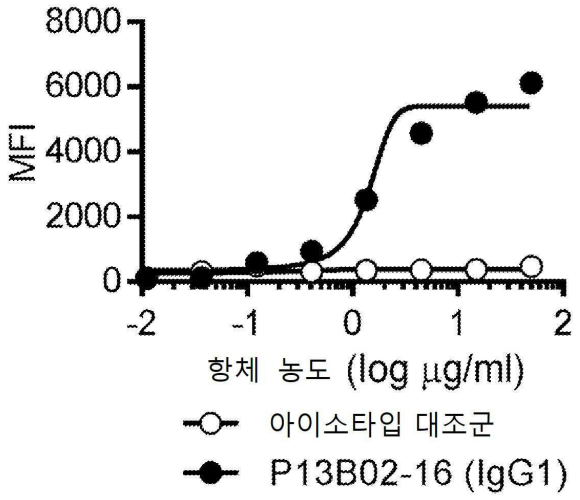
도면5b

```
                    10        20        30        40        50        60
            ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
L0          EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSVSSSISSSNLHWYQQKPGQAPRLLIYGTSNLASGIP
L1          ............................................................
L2          ..L.................................F.......................
L3          ..L.................................F.........W...........V.
L4          ..L.................T...............F......S..W...........V.
P13B02 VL  ..L.....ALMAA....KV.IT..............F...S.TS.K.W...........V.
IGKV3-20*01 .......................RA.Q.V...Y.A...............A.SR.T...
IGKJ1*01    ------------------------------------------------------------

                    70        80        90       100
            ....|....|....|....|....|....|....|....|....|...
L0          DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSSYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 73)
L1          ..........SY.................................... (SEQ ID NO: 74)
L2          ..........SY.................................... (SEQ ID NO: 75)
L3          ..........SY.................................... (SEQ ID NO: 76)
L4          ..........SY.................................... (SEQ ID NO: 77)
P13B02 VL  V.........SYS....SM.A..A.T..............S...L... (SEQ ID NO: 16)
IGKV3-20*01 ...............................YG.S.------------ (SEQ ID NO: 160)
IGKJ1*01    ------------------------------------W........... (SEQ ID NO: 201)
```

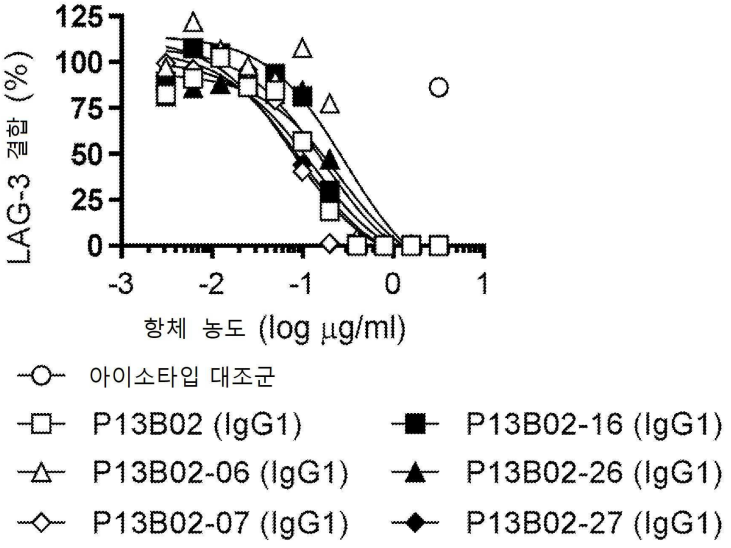
도면6a



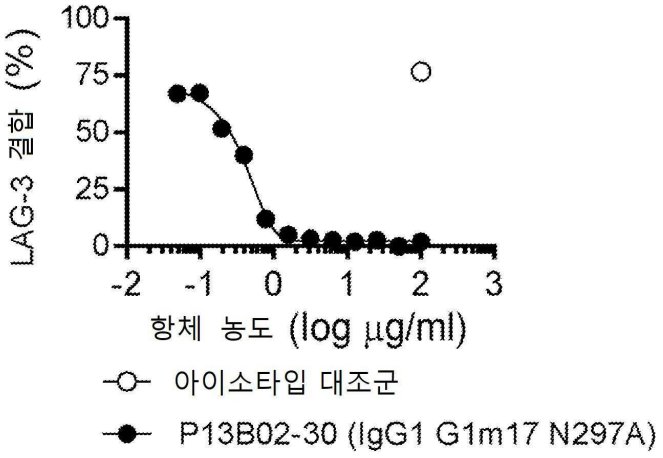
도면6b


8000
6000
4000
2000
0
MFI
-2
-1
0
1
2
항체 농도 (log μg/ml)
아이소타입 대조군
P13B02-16 (IgG1)

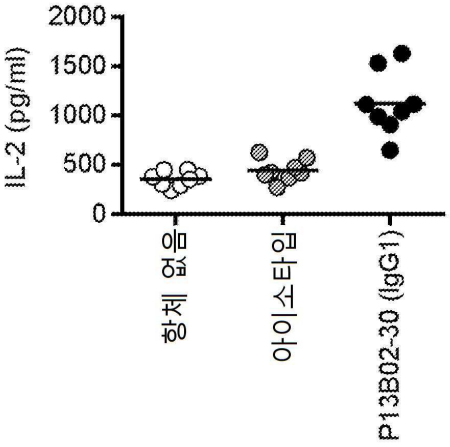
도면7a


125
100
75
50
25
0
LAG-3 결합 (%)
-3
-2
-1
0
1
항체 농도 (log μg/ml)
아이소타입 대조군
P13B02 (IgG1)
P13B02-16 (IgG1)
P13B02-06 (IgG1)
P13B02-26 (IgG1)
P13B02-07 (IgG1)
P13B02-27 (IgG1)

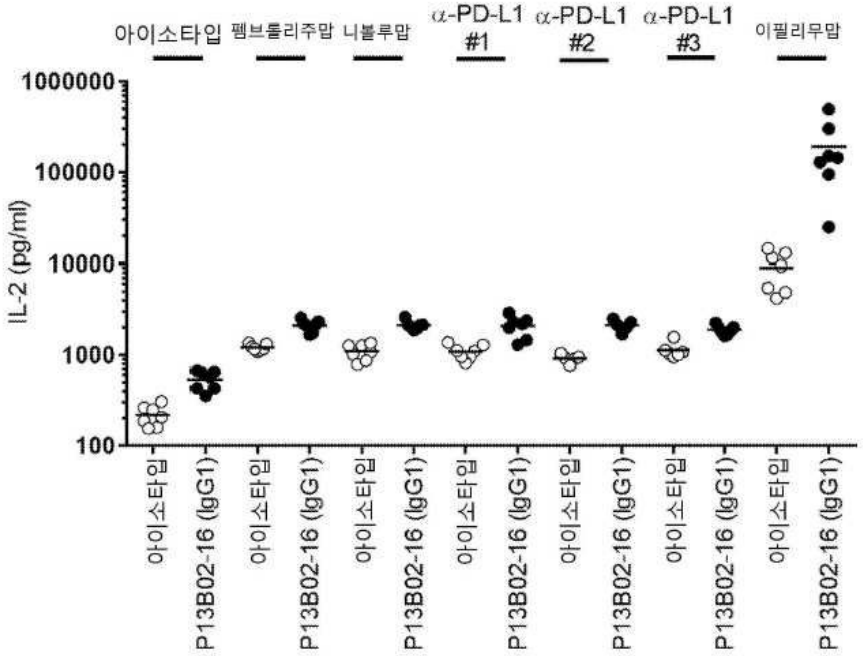
도면7b


LAG-3 결합 (%)
100
75
50
25
0
-2
-1
0
1
2
3
항체 농도 (log μg/ml)
아이소타입 대조군
P13B02-30 (IgG1 G1m17 N297A)

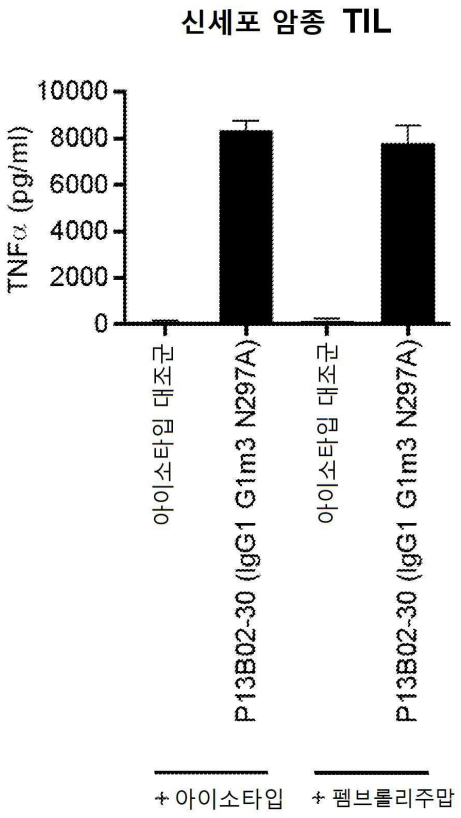
도면8a


IL-2 (pg/ml)
2000
1500
1000
500
0
항체 없음
아이소타입
P13B02-30 (IgG1)

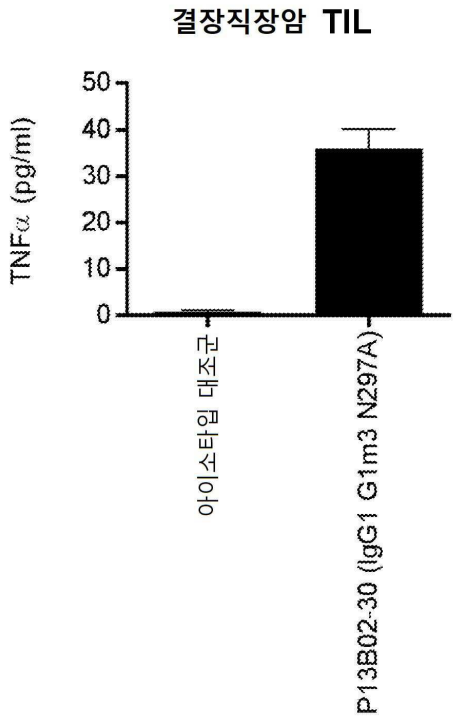
도면8b


아이소타입
펨브롤리주맙
니볼루맙
α-PD-L1 #1
α-PD-L1 #2
α-PD-L1 #3
이필리무맙
IL-2 (pg/ml)
1000000
100000
10000
1000
100
아이소타입
P13B02-16 (IgG1)

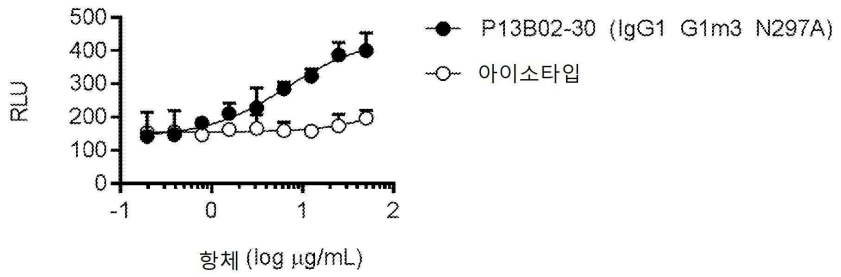
도면9a


신세포 암종 TIL
TNFα (pg/ml)
10000
8000
6000
4000
2000
0
아이소타입 대조군
P13B02-30 (IgG1 G1m3 N297A)
+ 아이소타입
+ 펨브롤리주맙

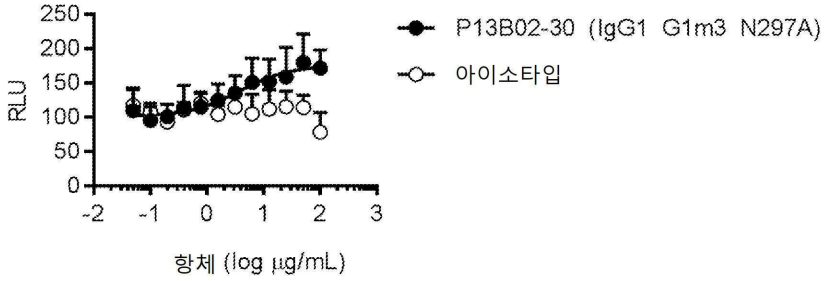
도면9b



도면10a



도면10b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> AGENUS INC.

<120> ANTI-LAG-3 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> IPA190412-US

<150> US 62/406,766

<151> 2016-10-11

<150> US 62/420,280

<151> 2016-11-10

<160> 228

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

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

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

Val Ile Tyr Ser Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120

<210> 2

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 2

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 3

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 4

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 4

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 5

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 5

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ser Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 6

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 6

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

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

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 7

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 7

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Thr Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 8

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ala Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211

> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 9

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

Ser Val Glu Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Thr Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120

<210> 10

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 10

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 11

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 11

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 12

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 12

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 13

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 13

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Ser Lys Tyr Ala Pro Arg Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 14

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 14

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Val

35 40 45

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

85 90 95
Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120
<210> 15
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 15
Gln Val Gln Met Lys Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 16

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 16

Glu Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ala Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 17

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 17

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys

85 90 95

Val Ile Tyr Ser Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 18

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 18

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ala Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 19
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 19
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr His Phe Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

<210> 20

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 20

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

1 5 10 15

Ser Val Glu Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 21

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 21

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 22

<211

> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 22

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

1 5 10 15

Ser Val Glu Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 23

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 23

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ala Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Thr Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 24

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 24

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120

<210> 25

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 25

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 26

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 26

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ala Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 27

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 27

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

Ser Val Glu Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Thr Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120

<210> 28

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 28

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 29

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 29

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 30

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 30

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 31

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 31

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 32

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 32

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 33

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 33

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

1 5 10 15

Ser Val Glu Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 34

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 34

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 35

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 35

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

1 5 10 15

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

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120
<210> 36
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 36
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asn
20 25 30
Tyr Met Asp Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Lys Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120

<210> 37
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 37
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ala Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Thr Pro Pro Lys Leu Trp
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 38
<211
> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 38

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

1 5 10 15

Ser Val Glu Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 39

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 39

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 40

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 40

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 41

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 41

Glu Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ala Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 42

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 42

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asn

20 25 30

Tyr Met Asp Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 43

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 43

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 44

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 44

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ala Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 45

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 45

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asn
20 25 30

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

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

Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Ser Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120

<210> 46

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 46

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

Ser Val Glu Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Gly Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 47

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 47

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Leu His Trp Phe Arg Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 48

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 48

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

1 5 10 15

Ser Ala Glu Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Arg Asp Thr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 49

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 49

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Gly Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Tyr Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 50

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 50

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

50 55 60

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

<210> 51
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 51
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr His Phe Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

<210> 52

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 52

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 53

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 53

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 54

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 54

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

1 5 10 15

Ser Val Glu Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Thr Asp Thr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Tyr Phe Asp Lys Tyr Asp Val Gly Gly Cys Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120

<210> 55

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 55

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Leu Tyr Trp Phe Gln His Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Asp

65 70 75 80

Ala Glu Asn Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Tyr Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 56

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 56

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 57

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 57

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 58

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 58

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 59

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 59

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 60

<211> 121

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 60

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 61

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 61

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 62

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 62

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 63

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400>

63

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 64

<211> 121

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 64

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 65

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 65

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 66

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 66

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 67

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400>

67

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 68

<211> 121

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 68

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 69

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 69

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 70

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 70

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 71

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400>

71

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 72

<211> 121

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 72

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 73

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 Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 74

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 74

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 Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 75

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 75

Glu Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 76

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 76

Glu Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

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

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 77
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 77
Glu Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 78

Asp Thr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 79

Asp Thr Tyr Ile His

1 5

<210> 80

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 80

Asp Thr Tyr Ile Tyr

1 5

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 81

Asp Asn Tyr Ile His

1 5

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 82

Asp Asn Tyr Met Asp

1 5

<210> 83

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 83

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 84

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

1 5 10 15

Gly

<210> 85

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 85

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 86

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Phe Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 87

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

1 5 10 15

Gly

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 88

Glu Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Ser Lys Tyr Ala Pro Arg Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 89

Glu Ile Asp Pro Ala Asn Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 90

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

1 5 10 15

Gly

<210> 91

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 91

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

1 5 10 15

Gly

<210> 92

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 92

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr His Phe Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 93

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 93

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

1 5 10 15

Gly

<210> 94

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 94

Tyr Ser Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 95

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 95

Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 96

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 96

Tyr Phe Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 97

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 97

Tyr Phe Asp Lys Tyr Asp Val Gly Gly Cys Asp Tyr

1 5 10

<210> 98

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 98

Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 99

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 99

Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Glu Val Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 100

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 100

Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His

1 5 10

<210> 101

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 101

Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Thr Leu His

1 5 10

<210> 102

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 102

Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu Tyr

1 5 10

<210> 103

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 103

Ser Val Ser Ser Gly Ile Ser Ser Ser Asn Leu His

1 5 10

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 104

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 105

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 106

Gln Gln Trp Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 107

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro His Thr

1 5

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 108

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 109

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 110

Gln Gln Trp Ser Thr Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 111

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 111

Gln Gln Trp Ser Arg Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 112

Gln Gln Trp Arg Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 113

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 113

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys

20 25 30

<210> 114

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 114

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys

20 25 30

<210> 115

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 115

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys

20 25 30

<210> 116

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 116

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys

20 25 30

<210> 117

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 117

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys

20 25 30

<210> 118

<211> 30

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 118

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys

20 25 30

<210> 119

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 119

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys

20 25 30

<210> 120

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 120

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys

20 25 30

<210> 121

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 121

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys

20 25 30

<210> 122

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 122

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

1 5 10

<210> 123

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400

> 123

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 124

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 124

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 125

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 125

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 126

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 126
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr Met Glu
1 5 10 15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30
<210> 127
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 127
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30
<210> 128
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 128
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10
<210> 129
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 129

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

20

<210> 130

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 130

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 131

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 131

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Thr Cys

20

<210> 132

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 132

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 133

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 134

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Trp Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 135

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 135

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 136

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 136

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 137

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 137

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 138

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 138

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 139

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 140

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="N"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="M"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Y" or "D"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 140

Asp Thr Tyr Ile His

1 5

<210> 141

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="N"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223

> /replace="M"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Y"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 141

Asp Thr Tyr Ile His

1 5

<210> 142

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222

> (1)..(1)

<223> /replace="R" or "S" or "K"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="G"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="H"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="S"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="H"

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> /replace="F"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="A"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223

> /replace="L"

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> /replace="D"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 142

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

1 5 10 15

Gly

<210> 143

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="R" or "S"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="G"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="H"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="S"

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> /replace="F"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="A"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="R"

<220><221

> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> /replace="D"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 143

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

1 5 10 15

Gly

<210> 144

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="F" or "S"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="D"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="E"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="C"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 144

Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 145

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="F" or "S"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="D"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="C"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 145

Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 146

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223

> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="E"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 146

Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 147

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="G"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="T"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="Y"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 147

Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His

1 5 10

<210>

148

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="Y"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 148

Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His

1 5 10

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="N" or "R"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="T" or "R"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="L" or "H" or "W"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 149

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="N" or "R"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="L" or "H"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 150

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 151

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="L"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="K"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="V"

<220><221> VARIANT

<222> (48)..(48)

<223> /replace="I"

<220><221> VARIANT

<222> (70)..(70)

<223> /replace="M"

<220><221> VARIANT

<222> (72)..(72)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (76)..(76)

<223> /replace="S"

<220><221> VARIANT

<222> (77)..(77)

<223> /replace="N"

<220><221> VARIANT

<222> (81)..(81)

<223> /replace="L"

<220><221> VARIANT

<222> (82)..(82)

<223> /replace="Q"

<220><221> VARIANT

<222> (98)..(98)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222

> (102)..(102)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (104)..(104)

<223> /replace="E"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(121)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 151

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="L"

<220><221> VARIANT

<222> (22)..(22)

<223> /replace="T"

<220><221> VARIANT

<222> (37)..(37)

<223> /replace="F"

<220><221> VARIANT

<222> (44)..(44)

<223> /replace="S"

<220><221> VARIANT

<222> (48)..(48)

<223> /replace="W"

<220><221> VARIANT

<222> (59)..(59)

<223> /replace="V"

<220><221> VARIANT

<222> (71)..(71)

<223> /replace="S"

<220><221> VARIANT

<222> (72)..(72)

<223> /replace="Y"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(108)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 152

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 Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 153
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 153
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

<210> 154
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 154
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr

<210> 155

<211> 98

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg

<210> 156

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr

<210> 157

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg

<210> 158

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg

<210> 159

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Ala Arg

<210> 160
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 160
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
<210> 161
<211> 95
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

<210> 162

<211> 96

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

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 Gly Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp 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

<210> 163

<211> 97

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Asn Leu Pro

85 90 95

Pro

<210> 164

<211> 95

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe 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 Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

<210> 165

<211> 95

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

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

85 90 95

<210> 166

<211> 525

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile

35 40 45

Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln

50 55 60

His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu

65 70 75 80

Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro

85 90 95

Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly

100 105 110

Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln

115 120 125

Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala

130 135 140

Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser

180 185 190

Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln

195 200 205

Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser

210 215 220

Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly

225 230 235 240

Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn

245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala

260 265 270

Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val

275 280 285

Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly

290 295 300

Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu

305 310 315 320

Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His

325 330 335

Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr

340 345 350

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

355 360 365

Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser

370 375 380

Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala

385 390 395 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu

450 455 460

Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro

465 470 475 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln

485 490 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro

500 505 510

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu

515 520 525

<210> 167

<211> 497

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

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

Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly
20 25 30

Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro
35 40 45

Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp
50 55 60

Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly
65 70 75 80

Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu
85 90 95

Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg
100 105 110

Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg
115 120 125

Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr
130 135 140

Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn
145 150 155 160

Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg
165 170 175

Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His
180 185 190

Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser
195 200 205

Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser
210 215 220

Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu
225 230 235 240

Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu
245 250 255
Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro
260 265 270
Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe
275 280 285
Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr
290 295 300

Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu
305 310 315 320
Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu
325 330 335
Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe
340 345 350
Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro
355 360 365

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

Leu Leu Leu Leu Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg
435 440 445
Gln Trp Arg Pro Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro
450 455 460
Pro Gln Ala Gln Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro
465 470 475 480
Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln

485 490 495

Leu

<210> 168

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 168

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr 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> 169

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 169

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 170
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 170
Gln Val Gln Met Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 171

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 171

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 172
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 172
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

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

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 173

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 173

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 174
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 174
Gln Val Gln Met Lys Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 175

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 175

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

1 5 10 15

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

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

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 176
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 176

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 177

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 177

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Arg Tyr Glu Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 178

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 178

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 179

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 179

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 180
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 180
Gln Val Gln Met Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 181

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 181

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 182
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 182
Gln Val Gln Met Lys Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 183

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 183

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 184
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 184
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 185

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 185

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 186
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 186

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 187

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 187

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 Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Phe 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> 188

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 188

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 Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

Phe 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> 189
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 189
Glu Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95
Phe 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> 190
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 190
Glu Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser

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

85 90 95
Phe 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> 191
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 191
Glu Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Asn Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Trp
35 40 45

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95
Phe 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> 192
<211> 329
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 192
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> 193

<211> 330

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<400> 193

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 194
<211> 329
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 194
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 Ala 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> 195

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400>

195

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 Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 196

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 196

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325
<210> 197
<211> 327
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 197
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

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

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

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 198

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

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> 199

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His

1 5 10 15

Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr

20 25 30

<210> 200

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

Ala Glu Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

1 5 10 15

Ser

<210> 201

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 202

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 202

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

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

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val 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> 203

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 203

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gln Pro

100 105 110

Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala

145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala

165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg

180 185 190

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

195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 204

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr 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> 205
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 205
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 Arg 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 Asp 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 Leu 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> 206
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 206
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

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

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 207

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<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 Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 208

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 208

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> 209

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 210

<211> 503

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

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

1 5 10 15

Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser

20 25 30

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly

35 40 45

Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro

50 55 60

Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu

100 105 110

Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala

115 120 125

Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala

165 170 175

Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg

180 185 190

Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln

195 200 205

Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg

210 215 220

Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu

225 230 235 240

Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val
245 250 255
Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu
260 265 270
Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr

275 280 285
Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala
290 295 300
Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu
305 310 315 320
Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
325 330 335
Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val

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

405 410 415
Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly His Leu Leu Leu Phe Leu
420 425 430
Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu Val Thr Gly Ala Phe Gly
435 440 445
Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro Arg Arg Phe Ser Ala Leu
450 455 460
Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln Ser Lys Ile Glu Glu Leu

465 470 475 480
Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro

485 490 495

Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu

500

<210> 211

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp

1 5

<210> 212

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp

1 5

<210> 213

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu

1 5

<210> 214

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser

1 5 10

<210> 215

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu

1 5 10

<210> 216

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216

Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu

1 5 10

<210> 217

<211> 428

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

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

1 5 10 15

Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser

20 25 30

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly

35 40 45

Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro

50 55 60

Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu

100 105 110

Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala

115 120 125

Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala

165 170 175

Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg

180 185 190

Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln

195 200 205

Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg

210 215 220

Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr

275 280 285

Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala

290 295 300

Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu

305 310 315 320

Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe

325 330 335

Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val

340 345 350

Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln

355 360 365

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

370 375 380

Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly His Leu

420 425

<210> 218

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="L"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="K"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="V"

<220><221> VARIANT

<222> (23)..(23)

<223> /replace="T"

<220><221> VARIANT

<222> (48)..(48)

<223> /replace="I"

<220><221> VARIANT

<222> (70)..(70)

<223> /replace="M"

<220><221> VARIANT

<222> (72)..(72)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (76)..(76)

<223> /replace="S"

<220><221> VARIANT

<222> (77)..(77)

<223> /replace="N"

<220><221> VARIANT

<222> (81)..(81)

<223> /replace="L"

<220><221> VARIANT

<222> (82)..(82)

<223> /replace="Q"

<220><221> VARIANT

<222> (98)..(98)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (102)..(102)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222

> (104)..(104)

<223> /replace="E"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(121)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 218

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 219
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 219
Gly 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> 220

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="pE (pyroglutamate)"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(121)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 220

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 221

<211> 108

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="pE (pyroglutamate)"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(108)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 221

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 Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 222

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="pE (pyroglutamate)"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="L"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="K"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="V"

<220><221> VARIANT

<222> (48)..(48)

<223> /replace="I"

<220><221> VARIANT

<222> (70)..(70)

<223> /replace="M"

<220><221> VARIANT

<222> (72)..(72)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (76)..(76)

<223> /replace="S"

<220><221> VARIANT

<222> (77)..(77)

<223> /replace="N"

<220><221> VARIANT

<222> (81)..(81)

<223> /replace="L"

<220><

221> VARIANT

<222> (82)..(82)

<223> /replace="Q"

<220><221> VARIANT

<222> (98)..(98)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (102)..(102)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (104)..(104)

<223> /replace="E"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(121)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 222

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 223

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="pE (pyroglutamate)"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="L"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="K"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="V"

<220><221> VARIANT

<222> (23)..(23)

<223> /replace="T"

<220><221> VARIANT

<222> (48)..(48)

<223> /replace="I"

<220><221> VARIANT

<222> (70)..(70)

<223> /replace="M"

<220><221> VARIANT

<222> (72)..(72)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (76)..(76)

<223> /replace="S"

<220><221> VARIANT

<222> (77)..(77)

<223> /replace="N"

<220><221> VARIANT

<222> (81)..(81)

<223> /replace="L"

<220><221> VARIANT

<222> (82)..(82)

<223> /replace="Q"

<220><221> VARIANT

<222> (98)..(98)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (102)..(102)

<223> /replace="R"

<220><221> VARIANT

<222> (104)..(104)

<223> /replace="E"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(121)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 223

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 224

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="pE (pyroglutamate)"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="L"

<220><221> VARIANT

<222> (22)..(22)

<223> /replace="T"

<220><221> VARIANT

<222> (37)..(37)

<223> /replace="F"

<220><221> VARIANT

<222> (44)..(44)

<223> /replace="S"

<220><221> VARIANT

<222> (48)..(48)

<223> /replace="W"

<220><221> VARIANT

<222> (59)..(59)

<223> /replace="V"

<220><221> VARIANT

<222> (71)..(71)

<223> /replace="S"

<220><221> VARIANT

<222> (72)..(72)

<223> /replace="Y"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(108)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 224

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 Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 225

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="pE (pyroglutamate)"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(450)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 225

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr 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> 226
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="pE (pyroglutamate)"
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(450)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations

for variant positions"
<400> 226
Gln Val Gln Met Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr 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 Ala 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> 227
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="pE (pyroglutamate)"
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(447)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 227

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Tyr Tyr Lys Tyr Asp Val Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly

210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
<210> 228
<211> 215
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="pE (pyroglutamate)"
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(215)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"
<400> 228
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 Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
85 90 95
Phe 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