



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0098528
(43) 공개일자 2020년08월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7017043
(22) 출원일자(국제) 2018년12월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년06월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/065123
(87) 국제공개번호 WO 2019/118556
국제공개일자 2019년06월20일
(30) 우선권주장
62/598,023 2017년12월13일 미국(US)

(71) 출원인
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버
로드 777
(72) 발명자
데발라라자-나라심하 키쇼르
미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **항-C5 항체 조합물 및 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 단일 항-C5 항체 또는 단편의 것과 상대적으로 보다 우수한 활성을 나타내는 것으로 결정된 항-C5 항체 및 이의 항원-결합 단편의 조합물에 관한 것이다. 상기 조합물은 C5 결합에 대해 서로 경쟁하지 않는 항-C5 항체 및 항원-결합 단편을 포함한다. C5 상에서 동일한 에피토프에 대해 경쟁하지 않고/않거나 결합하지 않는 항원-결합 도메인을 포함하는 이특이적 항체가 또한 제공된다. 상기 항-C5 조합물 및 이특이적 항체에 관한 조성물 및 치료학적 방법이 본원에 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 3/06 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/33 (2013.01)

C07K 2317/51 (2013.01)

C07K 2317/515 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

C5에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 단백질; 및 (i) 상기 제1 항원-결합 단백질의 것과 상이한 에피토프에서 C5에 특이적으로 결합하고/하거나 (ii) C5에 결합하는 것에 대해 상기 제1 항원-결합 단백질과 경쟁하지 않는 하나 이상의 추가의 항원-결합 단백질을 포함하는 조합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 단백질이 C5에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편이고; 상기 추가의 항원-결합 단백질이 C5에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 폴리펩타이드인, 조합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, H4H12166P인 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편; 및 H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12164P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N 및 H2M11695N으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상인 추가의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 조합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 단백질이

항체 H4H12166P의 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및

항체 H4H12166P의 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고;

상기 추가의 항원-결합 단백질이

(i)

항체 H4H12161P의 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및

항체 H4H12161P의 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;

(ii)

항체 H4H12170P의 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및

항체 H4H12170P의 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;

(iii)

항체 H4H12171P의 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및

항체 H4H12171P의 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;

(iv)

항체 H4H12175P의 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및

항체 H4H12175P의 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;

(v)

항체 H4H12176P2의 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및

항체 H4H12176P2의 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 또는

(vi)

항체 H4H12177P2의 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및

항체 H4H12177P2의 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는, 조합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 단백질이 항체 H4H12166P 또는 이의 V_H 및 V_L 을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고; 상기 추가의 항원-결합 단백질이 항체 H4H12161P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 또는 H4H12177P2; 또는 이의 V_H 및 V_L 을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 조합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 단백질 및 상기 추가의 항원-결합 단백질이 단일 조성물 중에 제형화된, 조합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 추가의 항원-결합 단백질이 커버신(coversin)인 폴리펩타이드인, 조합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 추가의 항원-결합 단백질이 에쿨리주맙(eculizumab)인 항체인, 조합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료학적 제제를 포함하는, 조합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, C5에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편인 추가의 치료학적 제제를 포함하는, 조합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; 및 H2M11695N으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 C5에 특이적으로 결합하는 항체; 또는 이의 항원-결합 단편; 또는 C5에 결합하는 항체, 항-응고제, 트롬빈 억제제, 항-염증성 약물, 항고혈압제, 면역억제제, 섬유용해제, 지질-저하제, 하이드록시메틸글루타릴 CoA 리덕타제의 억제제, 항-CD20 제제, 항-TNF α 제제, 항-발작제, C3 억제제 또는 항-혈전제인 추가의 치료학적 제제를 포함하는, 조합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 와파린, 아스피린, 헤파린, 페닌딘, 폰다파리녹스, 이드라파리녹스, 아가트로반, 레피루딘, 비발리루딘, 또는 다비가트란, 코르티코스테로이드, 및 비-스테로이드성 항-염증성 약물, 빈크리스틴, 사이클로스포린 A, 메토크세이트, 안코드, ϵ -아미노카프로산, 항플라스민-a1, 프로스타사이클린, 데피브로티드, 리톡시맙 및 황산마그네슘으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 추가의 치료학적 제제를 포함하는 조합물.

청구항 13

제1 에피토프에서 C5에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 도메인; 및

(i) 상기 제1 항원-결합 도메인의 것과 상이한 제2 에피토프에서 C5에 특이적으로 결합하고/하거나

(ii) C5에 결합하는 것에 대해 상기 제1 항원-결합 단백질과 경쟁하지 않는 제2 항원-결합 도메인을 포함하는 이특이적 또는 바이파라토프 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 14

제13항에 있어서, IgG인, 이특이적 또는 바이파라토프 항체 또는 단편.

청구항 15

H4H12161PxH4H12177P2;

H4H12166PxH4H12177P2;

H4H12170PxH4H12177P2;

H4H12171PxH4H12177P2;

H4H12175PxH4H12177P2;

H4H12176P2xH4H12177P2;

H4H12176P2xH4H12161P;

H4H12176P2xH4H12166P;

H4H12176P2xH4H12170P;

H4H12176P2xH4H12171P;

H4H12176P2xH4H12175P;

H4H12175PxH4H12161P;

H4H12175PxH4H12166P;

H4H12175PxH4H12170P;

H4H12175PxH4H12171P;

H4H12171PxH4H12161P;

H4H12171PxH4H12166P;

H4H12171PxH4H12170P;

H4H12170PxH4H12161P;

H4H12170PxH4H12166P; 및

H4H12166PxH4H12161P로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 이특이적 또는 바이파라토프 항원-결합 단백질.

청구항 16

하나 이상의 제1 항-C5 항원-결합 단백질 및 C5에 결합하는 것에 대해 경쟁하지 않는 하나 이상의 추가의 항-C5 항원-결합 단백질에 결합된 하나 이상의 C5 폴리펩타이드 또는 이의 항원 단편을 포함하는 복합체.

청구항 17

(i) 1:1:2, 2:2:4 또는 3:3:6 비율의 제1 단일특이적 항-C5 항원-결합 단백질 대 제2 단일특이적 항-C5 항원-결합 단백질 대 C5 폴리펩타이드 또는 이의 항원 결합 단편;

(ii) 1:1, 1:2, 2:1 또는 2:2 비율의 이특이적 항-C5 항원-결합 단백질 대 C5 폴리펩타이드 또는 이의 항원성 단편; 또는

(iii) 1:1:1; 1:1:2 또는 1:2:2 비율의 단일특이적 항-C5 항원-결합 단백질 대 이특이적 항-C5 항원-결합 단백질 대 C5 폴리펩타이드 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 복합체.

청구항 18

대상체에서 C5-관련 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하고/하거나 상기 치료, 예방 및/또는 억제 필요로 하

는 대상체에서 전형적 보체 경로 및 대체 보체 경로 둘다를 억제하기 위한 방법으로서, 상기 방법이 C5에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 단백질 및 C5에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 단백질(여기서, 상기 제1 및 제2 항원-결합 단백질은 (a) C5 상에서 특유한 중첩되지 않은 에피토프에 결합하고/하거나 (b) C5에 결합하는 것에 대해 서로 경쟁하지 않는다) 및/또는 C5에 특이적으로 결합하는 다중특이적 항원-결합 단백질을 상기 대상체에게 투여함을 포함하고, 여기서, 상기 다중특이적 항원-결합 단백질이 제1 및 제2 항원-결합 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 도메인이 C5 상에서 특유의 중첩되지 않은 에피토프에 결합하고/하거나 (b) C5에 결합하는 것에 대해 서로 경쟁하지 않는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 조합물 또는 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항의 이특이적 또는 바이파라토프 항체 또는 단편을 유효량으로 대상체에게 투여함을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 C5-관련 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 C5-관련 질환 또는 장애가 급성 호흡 곤란 증후군; 성인 호흡 곤란 증후군; 노화-관련 황반 퇴화; 알레르기; 알포트 증후군; 알츠하이머 질환; 천식; 천식; 죽상동맥경화증; 비정형 용혈성 요독증후군; 자가면역 질환; 별론 혈관성형술에 의해 유발되는 보체 활성화; 기관지협착; 수포성 천포창(bullous pemphigoid); 화상; C3 사구체병증; 모세관 누출 증후군; 화학적 손상; 만성 폐쇄성 폐 질환; 크론 질환; 당뇨병; 당뇨병성 황반 부종; 당뇨병성 신장병증; 당뇨병성 망막병증; 호흡곤란(dyspnea); 폐기종; 뇌전증; 섬유조직발생 먼지 질환(fibrogenic dust diseases); 동상; 지도모양위축증(geographic atrophy); 사구체병증(glomerulopathy); 굿파스처 증후군; 길랑-바레 증후군; 혈액투석에 의해 유발되는 보체 활성화; 혈액투석 합병증; 용혈성 빈혈; 객혈(hemoptysis); 유전성 혈관부종; 초급성 동종이식 거부; 과민성 폐렴; 면역 복합 장애(immune complex disorders); 면역 복합-연관된 염증(immune complex-associated inflammation); 자가면역 질환의 염증; 염증성 장애; 유전된 CD59 결핍; 불활성 먼지 및/또는 미네랄로 인한 손상; 인터류킨-2 치료요법 동안에 IL-2 유도된 독성; 낭창성 신염; 막증식성 사구체신염; 막증식성 신염; 대동맥 재구성 후 장간막 동맥 재관류; 감염성 질환 후 장간막 동맥 재관류; 패혈증 후 장간막 동맥 재관류; 다발성 경화증; 중증근무력증; 심근 경색; 시신경척수염; 시신경척수염; 비만; 안구 혈관형성; 유기 먼지 질환; 기생충 질환; 파킨슨 질환; 발작성 야간혈색소 요증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria); 폐렴; 허혈후 재관류 병태; 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서 펌프 후 증후군; 진행성 신부전증; 단백뇨 신장 질환; 건선; 폐 색전증 및 경색증(pulmonary embolisms and infarcts); 폐 섬유증; 폐 혈관염; 신장 허혈; 신장 허혈-재관류 손상; 신장 이식; 류마티스 관절염; 정신분열증; 흡연 손상; 뇌졸중; 뇌졸중; 전신 홍반성 낭창; 전신 홍반성 낭창 신염(systemic lupus erythematosus nephritis); 열 손상; 열 손상; 외상 뇌 손상; 포도막염; 혈관염; 및 이종이식 거부로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 하나 이상의 추가의 치료학적 제제 및/또는 하나 이상의 치료학적 과정이 투여되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 대상체에게 C5에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편인 추가의 치료학적 제제가 투여되는, 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 대상체에게 H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; 및 H2M11695N으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 C5에 결합하는 항체; 또는 이의 항원-결합 단편; 또는 C5에 결합하는 항체, 항-응고제, 트롬빈 억제제, 항-염증성 약물, 항고혈압제, 면역억제제, 섬유용해제, 지질-저하제, 하이드록시메틸글루타릴 CoA 리덕타제의 억제제, 항-CD20 제제, 항-TNF α 제제, 항-발작제, C3 억제제 및 항-혈전제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 치료학적 제제가 투여되고/되거나,

상기 대상체에게 투석, 혈액 또는 혈장 수혈 또는 교환 및/또는 골수/줄기 세포 이식(BMT/SCT)인 치료학적 과정이 투여되는, 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 대상체에게 에쿨리주맙, 커버신, 철, 항홍선세포 글로불린, 성장 인자, 와파린, 아스피린, 헤파린, 페닌디온, 폰다파리녹스, 이드라파리녹스, 아가트로반, 레피루딘, 비발리루딘, 또는 다비가트란, 코르티코스테로이드, 및 비-스테로이드성 항-염증성 약물, 빈크리스틴, 사이클로스포린 A, 메토틱세이트, 안코드, ϵ -아미노카프로산, 항플라스민-a1, 프로스타사이클린, 데피브로티드, 리투시맙, 황산마그네슘, 아바코판, 라불리주맙 및 아바신카프타드 페골로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 치료학적 제제가 투여되는, 방법.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합물의 성분들 중 하나 이상이 피하, 정맥내, 피내, 복막내, 경구로, 근육내로 또는 두개내로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 26

제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 사람인, 방법.

청구항 27

상기 제1 항원-결합 단백질;

상기 하나 이상의 추가의 항원-결합 단백질; 및

임의로, 하나 이상의 추가의 치료학적 제제를 키트내에 동시-팩키징함을 포함하는, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 조합물을 제조하는 방법.

청구항 28

상기 제1 항원-결합 단백질;

상기 하나 이상의 추가의 항원-결합 단백질; 및

임의로, 하나 이상의 추가의 치료학적 제제; 및

약제학적으로 허용되는 담체를 단일 약제학적 제형에 동시-제형화하고, 임의로, 상기 제형을 장치 또는 용기에 혼입시킴을 포함하는, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 조합물을 제조하는 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항의 방법의 생성물인 조합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2017년 12월 13일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/598,023호의 이익을 주장하며, 상기 출원은 그 내용 전체가 본원에 참고로 인용된다.

[0002] [001] 본 발명은 보체 인자 C5에 특이적으로 결합하는 항체 및 항체의 항원 결합 단편, 및 이들 항체를 이용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] [002] 보체계는, 활성화시 표적 세포 용해를 유도하여 옹소작용을 통한 식세포작용을 촉진하는 일군의 혈장 단백질이다. 보체는 3가지 주요 경로에 의한 일련의 단백질용해 단계를 통해 활성화된다: 전형적으로 면역 복합체에 의해 활성화되는 전형적 경로, 보호되지 않은 세포 표면에 의해 유도될 수 있는 대체 경로, 및 만노스 결합 력틴 경로. 보체 캐스케이드의 3가지 경로는 모두 보체 성분 5 (C5) 단백질의 단백질 분해 절단 과정으로 수

럼한다. 보체 성분 5 (C5)의 절단은 보체 캐스케이드의 활성화 동안 중요한 과정인 단편 C5a 및 C5b의 생성을 유도한다. C5a는 이의 수용체로의 결합을 통해 다면발현성 생리학적 반응을 생성할 수 있다(문헌참조: Monk *et al* 2007, Br. J. Pharmacol. 152: 429-448). C5a는 주화성 이동을 유도하고, 세포 부착을 강화시키며, 산화성 분출(oxidative burst)을 자극하고, 히스타민 또는 사이토킨과 같은 다양한 염증성 매개체의 방출을 유도하는 강력한 염증 촉진성 매개체이다. C5b는 보체 의존성 세포독성 (CDC)의 후기에서 세포 용해를 유도하는 막공격 복합체 (MAC, 또는 C5b-9)의 형성을 매개한다. 추가로, C5b-9에 의한 세포용해에 내성인 유핵 세포에서, 준용해 양(sublytic quantities)의 C5b-9는 세포 증식, 염증 촉진 매개체의 생성 및 세포외 매트릭스의 생성을 유도하는 세포 활성화를 유발할 수 있다.

[0004] [003] C5에 대한 모노클로날 항체는 당업계에서 공지되어 있으며, 예를 들어, 미국 특허/공보 제9206251호, 제9107861호, 제9079949호, 제9051365호, 제8999340호, 제8883158호, 제8241628호, 제7999081호, 제7432356호, 제7361339호, 제7279158호, 제6534058호, 제6355245호, 제6074642호, 제20150299305호, 제20160051673호, 제20160031975호, 제20150158936호, 제20140056888호, 제20130022615호, 제20120308559호와 W02015198243, W02015134894, W02015120130, EP2563813B1, EP2328616B1 및 EP2061810B1에 기재되어 있다.

[0005] [004] 고친화성 및 생물학적 활성을 갖는 항-C5 항체는 공지되어 있지만, 생물학적 활성에서의 개선은 C5-관련 질환 및 장애를 앓는 대상체에 대해 보다 강력한 치료요법을 유도할 수 있다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 개요

[0007] [005] 놀랍고 예상치 않은 수준의 생물학적 활성 (예를 들어, 적혈구 세포 (RBC) 용해의 감소)을 나타내는 항-C5 항체 및 항원-결합 단편의 특정 조합물이 동정되었다. C5-결합에 대해 서로 경쟁하지 않는 항-C5 항체 및 이의 단편의 조합물은 단일 항-C5 항체 또는 단편과 관련된 감소 이상으로 RBC 용해를 감소시킨다. 상기 항-C5 조합물과 관련된 조성물 및 치료학적 방법이 본원에 제공된다.

[0008] [006] 본 발명은 C5 (예를 들어, 사람 C5)에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편); 및 (i) 상기 항원-결합 단백질의 것과 상이한 에피토프에서 C5에 특이적으로 결합하고/하거나; (ii) C5에 결합하는 것에 대해 상기 제1 항원-결합 단백질과 경쟁하지 않는 하나 이상의 추가의 항원-결합 단백질 (예를 들어, 폴리펩타이드 (예를 들어, 커버신(coverdin) 또는 항체 (예를 들어, 에쿨리주맙) 또는 이의 항원-결합 단편)의 조합물 (예를 들어, 키트)을 제공한다. 상기 제1 항원-결합 단백질 및 상기 추가의 항원-결합 단백질은 단일 약제학적 제형 (예를 들어, 약제학적으로 허용되는 담체와 함께)에 동시 제형화되거나 별도의 제형 (예를 들어, 각각 약제학적으로 허용되는 담체와 함께)에 제형화될 수 있다. 본 발명의 구현예에서, 상기 제1 항원-결합 단백질 및/또는 하나 이상의 추가의 항원-결합 단백질은 미리 충전된 주사 장치 (예를 들어, 미리-충전된 시린지 또는 미리 충전된 자동주사기) 또는 용기에 있다. 예를 들어, 본 발명의 구현예에서, 상기 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체)는 서열번호 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 서열번호 27에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 본 발명의 구현예에서, 추가의 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 항원-결합 단편)은 (i) 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; (ii) 서열번호 35에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; (iii) 서열번호 51에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 서열번호 59에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; (iv) 서열번호 67에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 75에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; (v) 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및/또는 (vi) 서열번호 103에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다. 본 발명의 구현예에서, 상기 제1 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 단편)은 서열번호 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 23에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 29에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 31에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 서열번호 33에 제시된 아미노산 서열을 포

합하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 발명의 구현예에서, 추가의 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 단편)은 (i) 서열번호 5에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역; (ii) 서열번호 37에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 45에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 47에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 49에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역; (iii) 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 55에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 57에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 61에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역; (iv) 서열번호 69에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 71에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 77에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 79에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 81에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역; (v) 서열번호 89에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 93에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 서열번호 97에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 99에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 서열번호 101에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3; 또는 (vi) 서열번호 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 107에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열번호 109에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열번호 97에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 99에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 101에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 발명의 구현예에서, 상기 조합물은 임의의 추가의 치료학적 제제를 포함한다. 예를 들어, 추가의 치료학적 제제는 발명의 구현예에서, 하나 이상의 항-C5 항체, 예를 들어, H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; 또는 H2M11695N 또는 V_H 및/또는 V_L ; 및/또는 이의 CDR-H 및/또는 CDR-L을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편(2017년 6월 13일자로 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US2017/037226 참조); 또는 상기된 것의 임의의 항원-결합 단편(이는 조합된 제1 또는 제2/추가항체 또는 항원-결합 단편이 아니다)이다. 발명의 구현예에서, 추가의 치료학적 제제는 에쿨리주맙 또는 커버신 (이미 조합물의 성분이 아닌 경우), 철, 항흉선세포 글로불린, 성장 인자, 항-응고제, 트롬빈 억제제, 항-염증 약물, 항고혈압제, 면역억제제, 섬유용해제, 지질-저하제, 하이드록시메틸글루타릴 CoA 리덕타제의 억제제, 항-CD20 제제, 항-TNF α 제제, 항-발작제, C3 억제제, 항-혈전제, 와파린, 아스피린, 헤파린, 페닌딘, 폰다파리녹스, 이드라파리녹스, 아가트로반, 레피루딘, 비발리루딘, 또는 다비가트란, 코르티코스테로이드, 및 비-스테로이드성 항-염증 약물, 빈크리스틴, 사이클로스포린 A, 메토틱세이트, 안코드(ancrod), ϵ -아미노카프로산, 안티플라스민-a1, 프로스타사이클린, 테프프로티드, 리투시맙 및/또는 항산마그네슘이다.

[0009]

[007] 본 발명은 제1 에피토프에서 C5 (예를 들어, 사람 C5)에 결합하는 제1 항원-결합 도메인 (예를 들어, H4H12166P 항체 기원의 하나의 항원-결합 도메인) 및 (i) 상기 제1 항원-결합 도메인의 것과는 상이한 제2 에피토프에서 C5에 특이적으로 결합하고/하거나 (ii) C5에 결합하는 것에 대해 제1 항원-결합 도메인과 경쟁하지 않는 제2 항원-결합 도메인(예를 들어, 에쿨리주맙, H4H12161P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 또는 H4H12177P2 항체, 예를 들어, H4H12176P2xH4H12177P2로부터의 하나의 항원-결합 도메인)을 포함하는 이특이적 또는 바이파라토프 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편 (IgG)) 또는 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 이의 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 사람과 같은 포유동물)에서 C5-관련 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 또는 대상체에서 전형적 및 대체 보체 경로 (각각 CP 및 AP) 둘다를 억제하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 발명의 조합물 (및 예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같은 임의로 하나 이상의 추가의 치료학적 제제)를 대상체에게 투여 (예를 들어, 피하, 정맥내, 피내, 복막내, 경구로, 근육내로 또는 두개내로)함을 포함한다. 상기 질환 또는 장애는 예를 들어, 급성 호흡 곤란 증후군; 성인 호흡 곤란 증후군; 노화-관련 황반 퇴화; 알레르기; 알포트 증후군; 알츠하이머 질환; 천식; 천식; 죽상동맥경화증; 비정형 용혈성 요독증후군; 자가면역 질환;

별론 혈관성형술에 의해 유발되는 보체 활성화; 기관지협착; 수포성 천포창(bullous pemphigoid); 화상; C3 사구체병증; 모세관 누출 증후군; 화학적 손상; 만성 폐쇄성 폐 질환; 크론 질환; 당뇨병; 당뇨병성 황반 부종; 당뇨병성 신장병증; 당뇨병성 망막병증; 호흡곤란(dyspnea); 폐기종; 뇌전증; 섬유조직발생 먼지 질환(fibrogenic dust diseases); 동상; 지도모양위축증(geographic atrophy); 사구체병증(glomerulopathy); 굿파스처 증후군; 길랑-바레 증후군; 혈액투석에 의해 유발되는 보체 활성화; 혈액투석 합병증; 용혈성 빈혈; 객혈(hemoptysis); 유전성 혈관부종; 초급성 동종이식 거부; 과민성 폐렴; 면역 복합 장애(immune complex disorders); 면역 복합-관련 염증(immune complex-associated inflammation); 자가면역 질환의 염증; 염증성 장애; 유전된 CD59 결핍; 불활성 먼지 및/또는 미세칼로 인한 손상; IL-2 치료요법 동안에 인터류킨-2 유도된 독성; 낭창성 신염; 막증식성 사구체신염; 막증식성 신염; 대동맥 재구성 후 장간막 동맥 재관류; 감염성 질환 후 장간막 동맥 재관류; 폐혈증 후 장간막 동맥 재관류; 다발성 경화증; 중증근무력증; 심근 경색; 시신경척수염; 시신경척수염; 비만; 안구 혈관형성; 유기 먼지 질환; 기생충 질환; 파킨슨 질환; 발작성 야간혈색소 요증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria); 폐렴; 허혈후 재관류 병태; 심폐 우회 또는 신장 우회에서 펌프 후 증후군; 진행성 신부전증; 단백뇨 신장 질환; 건선; 폐 색전증 및 경색증 (pulmonary embolisms and infarcts); 폐 섬유증; 폐 혈관염; 신장 허혈; 신장 허혈-재관류 손상; 신장 이식; 류마티스 관절염; 정신분열증; 흡연 손상; 뇌졸중; 뇌졸중; 전신 홍반성 낭창; 전신 홍반성 낭창 신염(systemic lupus erythematosus nephritis); 열 손상; 열 손상; 외상 뇌 손상; 포도막염; 혈관염; 및 이종이식 거부일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 구현예에서, 상기 방법은 C5에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 단백질 및 C5에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 단백질을 대상체에게 투여함을 포함하고; 상기 제1 및 제2 항원-결합 단백질은 (a) C5 상의 특유의 중첩되지 않은 에피토프에 결합하고/하거나 (b) 예를 들어, 본원에서 논의된 조건하에서 C5에 결합하는 것에 대해 서로 경쟁하지 않는다.

[0010] [008] 본 발명의 키트는 또한 제1 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 단편); 및 하나 이상의 상기 추가의 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 폴리펩타이드, 항체 또는 단편); 및 임의로 하나 이상의 추가의 치료학적 제제를 동시-팩키징하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 상기 방법의 생성물인 키트는 또한 본 발명의 일부이다.

[0011] [009] 본 발명의 동시-제형은 상기 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 단편); 및 하나 이상의 상기 추가의 항원-결합 단백질 (예를 들어, 폴리펩타이드, 항체 또는 단편); 및 임의로 하나 이상의 추가의 치료학적 제제; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 단일 약제학적 제형으로 동시-제형화 (예를 들어, 혼합)함을 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 상기 방법의 생성물인 동시-제형 또한 본 발명의 일부이다.

도면의 간단한 설명

[0012] [0010] 도 1a는 혈청 및 항-C5 항체 H4H12166P, H4H12170P, H4H12161P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 또는 H4H12177P2의 존재하에 적혈구 세포의 용혈을 보여주는 그래프이다. 도 1b는 혈청 및 H4H12166P + H4H12170P; H4H12166P + H4H12161P; H4H12166P + H4H12171P; H4H12166P + H4H12175P; H4H12166P + H4H12176P2; 또는 H4H12166P + H4H12177P2의 조합물의 존재하에 적혈구 세포의 용혈을 보여주는 그래프이다.

[0011] 도 2a는 30분 또는 120분 동안 항온처리된, 25% 혈청 및 H4H12166P, H4H12161P 또는 H4H12166P + H4H12161P의 존재하에 적혈구 세포의 용혈을 보여주는 그래프이다. 도 2b는 25% 또는 48% 혈청의 존재하에 120분동안 항온처리된, H4H12166P, H4H12161P 또는 H4H12166P + H4H12161P의 존재하에 적혈구 세포의 용혈을 보여주는 그래프이다.

[0012] 도 3은 30분 또는 120분 동안 항온처리된, 혈청 및 H4H12166P; H4H12170P Fab 또는 H4H12166P + H4H12170P Fab의 존재하에 적혈구 세포의 용혈을 보여주는 그래프이다.

[0013] 도 4는 30분동안 항온처리된, 혈청 및 H4H12176P2; H4H12177P2; 또는 H4H12176P2 + H4H12177P2의 존재하에 적혈구 세포의 용혈을 보여주는 그래프이다.

[0014] 도 5a는 30분동안 항온처리된, 혈청 및 H4H12170P, H4H12159P; 또는 H4H12170P + H4H12159P의 존재하에 적혈구 세포의 용혈을 보여주는 그래프이고; 도 5b는 30분동안 항온처리된, 혈청 및 H4H12175P, H4H12177P2; 또는 H4H12175P + H4H12177P2의 존재하에 적혈구 세포의 용혈을 보여주는 그래프이고; 도 5c는 30분동안 항온처리된, 혈청 및 H4H12176P2, H4H12164P2; 또는 H4H12176P2 + H4H12164P2의 존재하에 적혈구 세포의 용혈을 보여주는 그래프이고; 도 5d는 30분동안 항온처리된, 혈청 및 H4H12167P, H4H12163P; 또는 H4H12167P + H4H12163P의 존재하에 적혈구 세포의 용혈을 보여주는 그래프이다.

[0015] 도 6은 단독으로 또는 C3 단백질과 조합된 H4H12166P, H4H12161P의 존재하에 적혈구 세포의 용혈을 보여주는 그래프이다.

[0016] 도 7은 H4H12166P; H4H12161P 또는 H4H12166P + H4H12161P의 존재하에 C5a의 생성을 보여주는 그래프이다.

[0017] 도 8은 용혈 검정; 30분동안 항온처리된 25% 정상 사람 혈청과 함께 대체 보체 경로를 보여주는 그래프이다.

[0018] 도 9는 용혈 검정; 25% C5-결핍 정상 사람 혈청과 함께 대체 보체 경로; 145 nM C5 보충 및 C5에 대한 다양한 비율의 항체를 보여주는 그래프이다.

[0019] 도 10a 및 도 10b는 용혈 검정; 25% C5-결핍 정상 사람 혈청과 함께 대체 보체 경로; 125 nM의 C5 보충 및 C5에 대한 다양한 비율의 이특이적 항-C5 항체를 보여주는 그래프이다.

[0020] 도 11은 2차 항체의 부재하에 H4H12166P:C5 복합체(mAb:C5::1 μ m:1 μ m 비율)의 A4F-MALLS 분석을 보여주는 그래프이다.

[0021] 도 12는 2차 항체 (mAb2), H4H12175P 또는 H4H12177P2와 H4H12166P:C5 복합체(mAb1:mAb2:C5::0.5 μ m:0.5 μ m:1 μ m 비율)의 A4F-MALLS 분석을 보여주는 그래프이다.

[0022] 도 13은 H4H12166P: H4H12161P:hC5; H4H12166P: H4H12176P2:hC5; 및 H4H12176P2: H4H12177P2:hC5 복합체(mAb1:mAb2:C5::0.5 μ m:0.5 μ m:1 μ m 비율)의 A4F-MALLS 분석을 보여주는 그래프이다.

[0023] 도 14는 2차 항체, H4H12170P와 H4H12166P:C5 복합체(mAb1:mAb2:C5::0.5 μ m:0.5 μ m:1 μ m 비율)의 A4F-MALLS 분석이다.

[0024] 도 15는 2차 항체, H4H12171P와 H4H12166P:C5 복합체(mAb1:mAb2:C5::0.5 μ m:0.5 μ m:1 μ m 비율)의 A4F-MALLS 분석이다.

[0025] 도 16은 다양한 비율에서의 H4H12176P2xH4H12177P2:C5 복합체(mAb:C5::3:1, 1:1 또는 1:3)의 A4F-MALLS 분석이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] [0026] 본 발명의 방법이 기재되기 전, 본 발명이 특정 방법 및 기재된 실험 조건으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야만 하고, 이는 상기 방법 및 조건이 다양할 수 있기 때문이다. 또한, 본원에 사용된 용어는 잔지 특정 구현예를 기술할 목적인 것이고 본 발명의 범위는 첨부된 청구항에 의해서만 제한될 것이기 때문에 제한하는 것으로 의도하지 않는 것으로 이해되어야만 한다.

[0014] [0027] 달리 정의되지 않는 경우, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업계의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 균등한 임의의 방법과 물질들을 본 발명의 실시 또는 시험에 사용할 수 있으나, 바람직한 방법과 물질들을 이제 기재될 것이다. 본원에 언급된 모든 특허, 출원 및 공보는 이들의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0015] 정의

[0016] [0028] 본원에 사용된 "표면 플라스몬 공명"이라는 용어는, 예를 들어, BIACORE™ 시스템 [스웨덴 웁살라 및 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재의 파마시아 바이오센서 AB (Pharmacia Biosensor AB) 제조]을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내 단백질 농도 변화의 검출에 의해 실시간 생체분자 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학적 현상을 지칭한다.

[0017] [0029] 본원에 사용된 "K_D"라는 용어는, 특정 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭하려는 것이다.

[0018] [0030] 서열 동일성은 2개의 서열이 최적으로 정렬된 경우 균등한 위치에서 동일한 정도를 언급한다. 서열 유사성은 동일한 잔기 및 동일하지 않은 생화학적으로 관련된 아미노산을 포함한다. 유사한 화학적 특성을 갖는 측쇄를 보유하는 아미노산의 기의 예로는 1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; 2) 지방족 하이드록실 측쇄: 세린 및 트레오닌; 3) 아미드-함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; 4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판; 5) 염기성 측쇄: 리신, 아르기닌 및 히스티딘; 6) 산성 측쇄: 아스파르트레이트 및 글루타메이트, 및 7) 황-함유 측쇄: 시스테인 및 메티오닌을 포함한다. 바람직한 보존적 아미노산 치환 기로

는 발린-류신-이소류신, 페닐알라닌-티로신, 리신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루타메이트-아스파르테이트 및 아스파라긴-글루타민이다. 다르게는, 보존적 치환은 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Gonnet et al. (1992) Science 256: 1443-1445]에 개시된 PAM250 로그-우도 매트릭스(log-likelihood matrix)에서 양의 수치를 갖는 임의의 변화이다. “적당히 보존적인” 대체는 PAM250 로그-우도 매트릭스에서 음이 아닌 값을 갖는 임의의 변화이다.

[0019] [0031] 번역글로불린 쇠 또는 CDR과 같은 폴리펩타이드의 “변이체”는 알고리즘의 파라미터가 각각의 참조 서열(예를 들어, 예상 역치: 10; 워드 크기: 3; 탐색 범위내 최대 일치: 0; BLOSUM 62 매트릭스; 갭 비용: 연장 11, 연장 1; 조건적 조성 스코어 매트릭스 조정)의 전체 길이를 따라 각각의 서열 간에 최대의 일치를 제공하도록 선택되는 BLAST 알고리즘에 의해 비교되는 경우, 본원에 제시된 참조 아미노산 서열과 적어도 약 70-99.9% (예를 들어, 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, 99.9%) 동일하거나 유사한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 언급한다.

[0020] [0032] 폴리뉴클레오타이드의 “변이체”는 알고리즘의 파라미터가 각각의 참조 서열(예를 들어, 예상 역치: 10; 워드 크기: 28; 탐색 범위내 최대 일치: 0; 일치/불일치 스코어: 1, -2; 갭 비용: 선형)의 전체 길이를 따라 각각의 서열 간에 최대의 일치를 제공하도록 선택되는 BLAST 알고리즘에 의해 비교되는 경우, 본원에 제시된 참조 뉴클레오타이드 서열과 적어도 약 70-99.9% (예를 들어, 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, 99.9%) 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 언급한다.

[0021] [0033] 하기의 참조문헌은 흔히 서열 분석을 위해 사용되는 BLAST 알고리즘에 관한 것이다: BLAST ALGORITHMS: Altschul et al. (2005) FEBS J. 272(20): 5101-5109; Altschul, S. F., et al., (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W., et al., (1993) Nature Genet. 3:266-272; Madden, T. L., et al., (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S. F., et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., et al., (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J. C., et al., (1993) Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J. M. et al., (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70; ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M. O., et al., "A model of evolutionary change in proteins." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M. O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.; Schwartz, R. M., et al., "Matrices for detecting distant relationships." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M. O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.; Altschul, S. F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D. J., et al., (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S. F., et al., (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300; ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S., et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268; Karlin, S., et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., et al., (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039; and Altschul, S. F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, NY.

[0022] [0034] 본원에 사용된 바와 같이, "대상체"라는 용어는 C5-관련 질병 또는 장애, 예를 들어, 비정형 용혈성 요독증후군 (aHUS) 또는 발작성 야간혈색소 요증 (PNH)의 개선, 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 사람을 언급한다. 상기 용어는 질병 또는 질환에 걸려있거나 걸릴 위험이 있는 사람 대상체를 포함한다.

[0023] [0035] 본원에 사용된 바와 같은 “조합물”은 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 항원-결합 단편)인 제1 성분과 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체, 항원-결합 단편 또는 폴리펩타이드) (예를 들어, H4H12166P 및 H4H12161P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 또는 H4H12177P2 중 하나)인 하나 이상의 추가의 성분의 결합체를 언급한다. 상기 결합체는 단일 액체 (예를 들어, 수성) 또는 건조 (예를 들어, 동결건조된) 조성물, 예를 들어, 성분 둘다를 포함하는 약제학적 조성물 중에 있을 수 있다. 결합체는 2개 이상의 별도의 용기 또는 장치에서 각각의 성분을 포함하는 키트일 수 있다. 본원에서 논의된 치료 또는 예방 방법과 관련하여 사용되는 조합물에 대하여, 조합물 중에 각각의 성분은 다른 성분이 투여되는 시점과는 상이한 시점에 대상체에게 투여될 수 있고; 예를 들어, 각각의 투여는 소정의 기간 동안 일정 간격으로 비-동시적으로 (예를 들어, 별도로 또는 순차적으로) 투여될 수 있다. 더욱이, 별도의 성분은 동일하거나 상이한 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있고, 예를 들어, 여기서, 항-C5 항체는 피하 투여되고 다른 항-C5 항체는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 구현예에서, 조합물 성분은 통상의 분자, 다수의 에피토프에서 C5에 결합하는 다중특이적 분자 (예를 들어, 이특이적)에 위치한다. 예를 들어, 2개 항-C5 항체 또는 항원-결합 단편의 조합물은 C5 상에 제1 에피토프

프에 결합하는 제1 항원-결합 도메인 및 C5 상에 제2의 상이한 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 도메인을 갖고/갖거나 상기 제1 항원-결합 도메인 (예를 들어, 본원에 추가로 논의된 바와 같은)과 C5에 결합하는 것에 대해 경쟁하지 않는 이특이적 또는 바이파라토프 항체 또는 단편을 포함한다.

[0024] C5

[0025] [0036] 본 발명은 C5 (“보체 성분 5” 또는 “보체 인자 5”), 예를 들어, 사람 C5에 결합하는 항원-결합 단백질(예를 들어, H4H12166P 및 H4H12161P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 또는 H4H12177P2 중 하나)(예를 들어, 항체 및 항원-결합 단편)을 포함하는 조합물에 관한 것이다.

[0026] [0037] C5 유전자는 염증, 숙주 항상성 및 병원체에 대한 숙주 방법에서 중요한 역할을 수행하는 순수 면역계의 일부인 보체계의 성분을 암호화한다. C5 유전자 생성물은 단백질용해적으로 가공하여 C5 알파 쇠, C5 베타 쇠, C5a 아나필라톡신 및 C5b를 포함하는 다수의 단백질 생성물을 생성한다. C5 단백질은 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 C5 알파 및 베타 쇠를 포함한다.

[0027] [0038] 전장 C5 단백질의 아미노산 서열은 등록 번호 NP_001726.2로 GenBank에 제공된 아미노산 서열 (서열번호 1)로 예시된다. 용어 “C5”는 재조합 C5 단백질 또는 이의 단편 (예를 들어, N-말단 신호 펩타이드가 부재인 성숙한 단편)을 포함한다. 상기 용어는 예를 들어, 히스티딘 태그, 마우스 또는 사람 Fc, 또는 신호 서열, 예컨대 ROR1에 커플링된 C5 단백질 또는 이의 단편도 포함한다. 또한, 상기 용어는 R885H 변화 또는 R885C 변화를 갖는, 전장 C5 단백질 중 아미노산 잔기 19 - 1676번에 커플링된 C-말단에서의 히스티딘 태그를 포함하는 단백질 변이체도 포함한다. 본 발명의 구현예에서, 사람 C5는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0028] 항-C5 항체, 단편 및 폴리펩타이드

[0029] [0039] 본 발명은 C5에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 및 (i) 상기 제1 항원-결합 단백질의 것과 상이한 에피토프에서 C5에 특이적으로 결합하고/하거나 (ii) C5에 결합하는 것에 대해 제1 항원-결합 단백질과 경쟁하지 않는 하나 이상의 추가의 항원-결합 단백질 (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)(예를 들어, H4H12166P 및 H4H12161P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 또는 H4H12177P2 중 하나)을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0030] [0040] 항-C5 “항원-결합 단백질”은 C5 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는, 예를 들어, 항-C5 항체 또는 항원-결합 단편인, 폴리펩타이드 또는 하나 초과 폴리펩타이드의 복합체이다.

[0031] [0041] 예를 들어, 본 발명은 항체 H4H12166P (또는 이의 항원-결합 단편) 및 H4H12161P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 및 H4H12177P2로부터 선택되는 임의의 하나 이상의 항체 (또는 이의 항원-결합 단편); 또는 에콜리주맵 (“Soliris”로서 시판됨); 또는 폴리펩타이드 *오르니토도로스 모우바타*(*Ornithodoros moubata*) OmCI (또는 이의 변이체) 또는 EV576 (커버신(coversin))을 포함하는 조합물을 포함한다. 국제 특허 출원 공개 번호 W02004106369 또는 미국 특허 출원 공개번호 US20170065677 또는 W02007028968을 참조한다.

[0032] [0042] 본원에 사용된 바와 같은 “항체”라는 용어는 디설파이드 결합에 의해 서로 연결된 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)인 4개의 폴리펩타이드 쇠를 포함하는 면역글로불린 분자인 항원-결합 단백질, 및 이의 다량체 (예를 들어, IgM) 또는 이의 항원-결합 단편을 언급한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (“HCVR” 또는 “V_H”) 및 중쇄 불변 영역 (도메인 C_{H1}, C_{H2} 및 C_{H3} 도메인을 포함함)을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 (“LCVR” 또는 “V_L”) 및 경쇄 불변 영역 (C_L)을 포함한다. 상기 V_H 및 V_L 영역은 골격 영역 (FR)이라 호칭되는 보다 보존된 영역과 함께 교차배치된 “상보성 결정 영역” (CDR)이라 호칭되는 추가변 영역으로 더 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L은 하기의 순서로 아미노 말단으로부터 카복시 말단으로 정렬된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본 발명의 특정 구현예에서, 상기 항체 (또는 이의 항원 결합 단편)의 FR은 사람 생식세포 계열의 서열과 동일할 수 있거나, 또는 자연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다.

[0033] [0043] 본 발명은 제1 에피토프에서 C5에 결합하는 제1 항원-결합 도메인 및 (i) 상기 제1 항원-결합 도메인의 것과 상이한 제2 에피토프에서 C5에 특이적으로 결합하고/하거나 (ii) C5에 결합하는 것에 대해 제1 항원-결합 도메인과 경쟁하지 않는 (또는 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인이 경쟁에 대해 시험된 별개의 단일특이적 (예를 들어, 2가 IgG) 단백질 (예를 들어, 항체)에 있는 경우 경쟁하지 않는) 제2 항원-결합 도메인을 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이특이적) 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 및 이의 항원 결합 단편)인 조

합물을 포함한다. 이특이적 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체)는 또한 상기 분자가 동일한 항원 (C5)내 2개의 에피토프에 결합함으로써 바이파라토프로 호칭될 수 있다. 예를 들어, 발명의 구현예에서, 제1 항원-결합 도메인은 H4H12166P의 중쇄 및 경쇄 CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 또는 V_H 및 V_L 또는 중쇄 및 경쇄를 포함하고; 제2 항원-결합 도메인은 H4H12161P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 또는 H4H12177P2의 중쇄 및 경쇄 CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 또는 V_H 및 V_L 또는 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 예를 들어, 발명의 구현예에서, 바이파라토프 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 항원-결합 단편)은 이특이적 IgG 포맷(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 (예를 들어, Ser228Pro 돌연변이를 갖는))으로 있고 이것은 2개의 중쇄/경쇄 쌍을 포함하는 사량체이다. 발명의 구현예에서, 또 다른 바이파라토프 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 단편)에는 하나 이상의 추가의 항원-결합 면역글로불린 (예를 들어, 추가의 C5-결합 면역글로불린) 또는 추가의 폴리펩타이드 (예를 들어, 커버신)이 부착되어 있다. 본 발명은 또한 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)을 제공하고, 상기 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 단편)의 것과는 상이한 에피토프에서 C5에 결합하고/하거나 상기 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 단편)과는 C5에 결합하는 것에 대해 경쟁하지 않는 폴리펩타이드 (예를 들어, 커버신)와 연결되어 있다. 발명의 구현예에서, 이특이적 항원-결합 단백질은 완전한 이특이적 항체 (예를 들어, IgG 항체)의 F(ab')₂이고, 예를 들어, 이특이적 IgG 항체의 펩신 절단의 생성물이다. 발명의 구현예에서, 이특이적 항원-결합 단백질은 예를 들어, 링커 (예를 들어, 펩타이드 링커)를 통해 제2 C5 에피토프에 결합하는 제2 V_H 및 V_L 에 연결된 제1 C5 에피토프에 결합하는 V_L 및 V_H 를 포함하는 2가/이특이적 scFv이다.

[0034] [0044] 본원에서 논의된 항체 및 항원-결합 단편은 이들의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 의존하여 상이한 부류에 할당될 수 있다. 적어도 5개 주요 부류의 면역글로불린이 있다: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM, 및 이들 중 여러개는 추가로 아부류 (이소타입), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4; IgA1 및 IgA2로 세분될 수 있다. 사람 중쇄 불변 영역은 Ser228Pro 돌연변이를 갖는 감마-4 (IgG4)일 수 있다(문헌참조: Schuurman, *J et al.*, Mol. Immunol. 38: 1-8, 2001). 항체 또는 항원-결합 단편은 사람 경쇄 불변 영역과 같은 경쇄 불변 영역 (예를 들어, 람다 또는 카파 사람 경쇄 영역)을 포함할 수 있다. 본원에서 논의된 항-C5 항체 및 항원-결합 단편 V_H 쇄는 본원에서 논의된 임의의 중쇄 불변 쇄에 연결될 수 있다. 본원에서 논의된 항-C5 항체 및 항원-결합 단편 V_L 쇄는 본원에서 논의된 임의의 경쇄 불변 쇄에 연결될 수 있다.

[0035] [0045] 본원에서 논의된 항체 및 항원-결합 단편은 본원에 제시된 V_H 및/또는 V_L 및 변형된 Fc를 포함할 수 있다. 이러한 Fc 변형의 비제한적인 예로는, 예를 들어, 위치 250 (예를 들어, E 또는 Q); 250 및 428 (예를 들어, L 또는 F); 252 (예를 들어, L/Y/F/W 또는 T), 254 (예를 들어, S 또는 T) 및 256 (예를 들어, S/R/Q/E/D 또는 T)에서의 변형; 또는 위치 428 및/또는 433 (예를 들어, H/L/R/S/P/Q 또는 K) 및/또는 434 (예를 들어, A, W, H, F 또는 Y [N434A, N434W, N434H, N434F 또는 N434Y])에서의 변형; 또는 위치 250 및/또는 428에서의 변형; 또는 307 또는 308 및 434에서의 변형 (예를 들어, 308F, V308F)을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 변형은 428L (예를 들어, M428L) 및 434S (예를 들어, N434S) 변형; 428L, 259I (예를 들어, V259I), 및 308F (예를 들어, V308F) 변형; 433K (예를 들어, H433K) 및 434 (예를 들어, 434Y) 변형; 252, 254, 및 256 (예를 들어, 252Y, 254T, 및 256E) 변형; 250Q 및 428L 변형 (예를 들어, T250Q 및 M428L); 및 307 및/또는 308 변형 (예를 들어, 308F 또는 308P)을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 변형은 265A (예를 들어, D265A) 및/또는 297A (예를 들어, N297A) 변형을 포함한다. 발명의 구현예에서, 조합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 쌍 또는 돌연변이 그룹을 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 하나 이상의 항-C5 항체 또는 항원-결합 단편을 포함한다: 250Q 및 248L (예를 들어, T250Q 및 M248L); 252Y, 254T 및 256E (예를 들어, M252Y, S254T 및 T256E); 428L 및 434S (예를 들어, M428L 및 N434S); 257I 및 311I (예를 들어, P257I 및 Q311I); 257I 및 434H (예를 들어, P257I 및 N434H); 376V 및 434H (예를 들어, D376V 및 N434H); 307A, 380A 및 434A (예를 들어, T307A, E380A 및 N434A); 및 433K 및 434F (예를 들어, H433K 및 N434F). 상술한 Fc 도메인 돌연변이, 및 본원에 개시된 항체 가변 도메인 내의 다른 돌연변이의 가능한 모든 조합물들이 본 발명의 범위 내에서 고려된다.

[0036] [0046] 면역글로불린 쇄 내 CDR의 동정은 당업계에서 널리 공지되어 있다. 아미노산의 각각의 도메인으로의 할당은 본 발명의 구현예에서 문헌(참조: Kabat, *et al.*; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, *et al.*, (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, *et al.*, (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 or Chothia, *et al.*, (1989)

Nature 342:878-883)의 면역학적 관심 대상의 단백질 서열의 정의에 따른다. 따라서, 소정의 면역글로불린쇄 내 CDR을 언급하는 경우, 상기 CDR은 본 발명의 구현예에서 상기된 임의의 통상적인 방법을 사용하여 동정될 수 있다.

[0037]

[0047] 본 발명은 항-C5 항체 및 항원-결합 단편 및 본원에 구체적으로 제시된 서열을 포함하는 폴리펩타이드, 및 이의 변이체에 관한 것이다. 본원에 기재된 항-C5 항체 또는 단편의 변이체는 본원에 제시된 상응하는 특정 서열과 비교하여, 중쇄 및/또는 경쇄 가변 도메인의 골격 및/또는 CDR 영역에서(예를 들어, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및/또는 CDR-L3의 어느 하나 이상에서) 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 발명의 구현예에서, 항-C5 항체 또는 단편의 변이체는 본원에 구체적으로 제시된 임의의 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열에 대하여, 예를 들어, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는, 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 갖는다. 발명의 구현예에서, 항-C5 항체, 단편 또는 폴리펩타이드는 알고리즘의 파라미터가 각각의 참조 서열(예를 들어, 예상 역치: 10; 워드 크기: 3; 탐색 범위내 최대 일치: 0; BLOSUM 62 매트릭스; 갭 비용: 연장 11, 연장 1; 조건적 조성 스코어 매트릭스 조정)의 전체 길이를 따라 각각의 서열 간에 최대의 일치를 제공하도록 선택되는 BLAST 알고리즘에 의해 비교되는 경우, 본원에 제시된 참조 아미노산 서열과 적어도 약 70-99.9% (예를 들어, 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, 99.9%) 동일하거나 유사한 폴리펩타이드 (예를 들어, 면역글로불린 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역) 아미노산 서열을 포함하는 변이체이다. 발명의 구현예에서, 상기 변이체는 C5에 결합하는 능력을 보유한다.

[0038]

[0048] 발명의 구현예에서, 항-C5 항체 또는 항원-결합 단편은 서열번호 3, 19, 35, 51, 67, 82, 84, 87 또는 103에 제시된 아미노산 서열과 적어도 70% 동일한 아미노산을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 11, 27, 43, 59, 75, 83, 85 또는 95에 제시된 아미노산 서열과 적어도 70% 동일한 아미노산을 포함하는 경쇄를 포함한다. 예를 들어, 발명의 구현예에서, 면역글로불린쇄의 전체 서열 동일성은 참조 면역글로불린쇄 아미노산 서열의 것에 상대적으로 100% 미만이고, 면역글로불린쇄는 참조 면역글로불린쇄 내 CDR의 것과 100% 동일한 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다.

[0039]

[0049] 본 발명은 또한 사람 항-C5 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 및 이의 항원-결합 단편)을 포함하는 조합물에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사람 항체"는 사람 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함한다. 본 발명의 사람 mAb는, 예를 들어, CDR에서 및 특히 CDR3에서, 사람 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관 내에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이 유발 또는 생체 내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 "사람 항체"라는 용어는, 또 다른 포유동물 중 (예를 들어, 마우스)의 생식세포 계열로부터 유래된 CDR 서열이 사람 FR 서열로 이식된 mAb를 포함하려는 것은 아니다. 상기 용어는 비-사람 포유동물, 또는 비-사람 포유동물의 세포에서 재조합에 의해 제조된 항체를 포함한다. 상기 용어는 사람 대상체로부터 단리되거나 사람 대상체에서 생성된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 유전자전이 마우스에서 사람 항체를 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 이러한 공지된 임의의 방법은 본 발명의 내용과 관련하여 C5에 특이적으로 결합하는 사람 항체를 제조하는데 사용될 수 있다. VELOCIMMUNE® 기법 [예를 들어, US 6,596,541호, 리제네론 파마슈티컬즈(Regeneron Pharmaceuticals), VELOCIMMUNE® 참조] 또는 모노클로날 항체를 생성하기 위한 임의의 기타 공지된 방법을 사용하여, 사람 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는, C5에 대한 높은 친화도의 키메라 항체를 먼저 단리시킬 수 있다. VELOCIMMUNE® 기법은 마우스가 항원의 자극에 반응하여 사람 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 포함하는 항체를 생성하도록 내인성 마우스 불변 영역 유전자 좌에 작동가능하게 연결된 사람 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 게놈을 갖는 유전자전이 마우스의 생성을 수반한다. 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA를 단리시켜 사람 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 암호화하는 DNA에 작동가능하게 연결시킬 수 있다. 이어서, 상기 DNA를 전체 사람 항체를 발현할 수 있는 세포 중에서 발현될 수 있다. 일반적으로, VELOCIMMUNE® 마우스를 관심대상 항원으로 면역유발시키고, 항체를 발현하는 마우스로부터 림프성 세포 (예컨대, B-세포)를 회수한다. 상기 림프성 세포를 골수종 세포주와 융합시켜 불멸성 하이브리도마 세포주를 제조할 수 있으며, 이러한 하이브리도마 세포주를 스크리닝하고 선별하여 관심대상 항원에 특이적인 항체를 생성하는 하이브리도마 세포주를 동정한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA를 단리하여 중쇄 및 경쇄의 목적하는 이소타입 불변 영역에 연결시킬 수 있다. 이러한 항체 단백질은 CHO 세포와 같은 세포에서 생성할 수 있다. 다르게는, 항원 특이적 키메라 항체 또는 경쇄 및 중쇄의 가변 도메인을 암호화하는 DNA를 항원 특이적 림프구로부터 직접 단리할 수도 있다.

- [0040] [0050] 본 발명은 또한 재조합 항-C5 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 및 이의 항원-결합 단편)을 포함하는 조합물에 관한 것이다. 본원에서 사용된 "재조합"이라는 용어는 예를 들어, DNA 스플라이싱(splicing) 및 전이 유전자 발현을 포함하는 재조합 DNA 기법으로 당업계에 공지된 기법 또는 방법들에 의해 생성되거나, 발현되거나, 단리되거나 또는 수득된 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 언급한다. 상기 용어는 사람이 아닌 포유동물(사람이 아닌 유전자전이 포유동물, 예를 들어, 유전자전이 마우스 포함), 또는 세포(예를 들어, CHO 세포) 발현 시스템에서 발현되거나 또는 재조합 조합물 사람 항체 라이브러리로부터 단리된, 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체를 언급한다. 예를 들어, 미국 특허 제4816567호; 제6331415호 및 제7923221호를 참조한다.
- [0041] [0051] 본 발명은 또한 차단 또는 중화 항-C5 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 및 이의 항원-결합 단편 및 폴리펩타이드)을 포함하는 조합물에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같은 "차단" 또는 "중화" 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체, 단편 또는 폴리펩타이드(또는 "C5 활성을 중화시키는" 항체, 단편 또는 폴리펩타이드, 또는 "길항제" 항체, 단편 또는 폴리펩타이드)는, C5에 대한 결합이 C5의 적어도 하나의 생물학적 활성의 억제 또는 유도하는 단백질을 언급하고자 하는 것이다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 예를 들어, 전형적 경로 또는 대체 경로에 의한 보체-매개된 용혈(예를 들어, 적혈구 세포의 용혈)을 방지하거나 차단할 수 있다.
- [0042] [0052] 본 발명은 또한 항체의 항원-결합 단편인 항-C5 항원-결합 단백질을 포함하는 조합물에 관한 것이다. 본원에 사용된 항체의 "항원 결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등의 용어는, 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는, 완전한 항체 이외의 천연적으로 존재하거나, 효소에 의해 수득할 수 있거나, 합성이거나 유전학적으로 가공된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 본원에 사용된 항체의 "항원 결합 단편" 또는 "항체 단편"이라는 용어는, C5 단백질에 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항원-결합 단편은 (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단일쇄 Fv (scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 추가 변 영역(예를 들어, 단리된 상보성 결정 영역(CDR), 예컨대 CDR3 펩타이드), 또는 제한된(constrained) FR3-CDR3-FR4 펩타이드를 모방하는 아미노산 잔기를 포함하는 최소 인지 단위를 포함한다. 다른 가공된 분자, 예를 들어, 도메인-특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결합된 항체, 키메라 항체, CDR-이식 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 나노바디(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈러 면역약제(SMIP), 및 샤크 가변 IgNAR 도메인은 또한 본원에 사용된 바와 같은 표현 "항원 결합 단편"에 포함된다. 특정 구현예에서, "항원 결합 단편"이라는 용어는 다중 특이적 항원-결합 분자의 폴리펩타이드 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 단편은, 단백질 가수분해와 같은 임의의 적합한 표준 기법 또는 DNA 암호화 항체 가변 및(임의로는) 불변 도메인의 조작 및 발현을 수반하는 재조합 유전자 조작 기법을 사용하여, 예를 들어, 전장 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 상기 DNA는 공지되어 있고/있거나 예를 들어, 상업적 공급원, DNA 라이브러리(예를 들어, 파아지-항체 라이브러리를 포함하는)로부터 용이하게 가용하거나, 합성될 수 있다. DNA는 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용함에 의해 서열 분석되고 조작되어, 예를 들어, 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 구성으로 정렬하거나 코돈을 도입하거나, 시스템인 잔기를 생성시키거나, 아미노산을 변형시키거나, 첨가하거나 결실시키는 것 등을 할 수 있다.
- [0043] [0053] 발명의 구현예에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 가변 도메인을 포함한다. 상기 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성의 도메인일 수 있으며, 일반적으로 적어도 하나의 골격 서열에 인접하고 있거나 이와 함께 골격을 이루는 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. V_L 도메인과 결합된 V_H 도메인을 갖는 항원 결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 서로에 대해 임의의 적합한 배열로 위치할 수 있다. 예를 들어, 상기 가변 영역은 이량체여서 V_H - V_H, V_H - V_L 또는 V_L - V_L 이량체를 포함할 수 있다. 다르게는, 항체의 항원 결합 단편은 단량체성 V_H 또는 V_L 도메인을 포함할 수 있다.
- [0044] [0054] 특정 구현예에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유적으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 포함한다. 본 발명의 항체의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비제한적인 예시적 구성은 다음을 포함한다:
- [0045] (i) V_H -C_{H1};
- [0046] (ii) V_H -C_{H2};
- [0047] (iii) V_H -C_{H3};
- [0048] (iv) V_H -C_{H1}-C_{H2};

[0049] (v) $V_H - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3}$;

[0050] (vi) $V_H - C_{H2} - C_{H3}$;

[0051] (vii) $V_H - C_L$;

[0052] (viii) $V_L - C_{H1}$;

[0053] (ix) $V_L - C_{H2}$;

[0054] (x) $V_L - C_{H3}$;

[0055] (xi) $V_L - C_{H1} - C_{H2}$;

[0056] (xii) $V_L - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3}$;

[0057] (xiii) $V_L - C_{H2} - C_{H3}$; 및

[0058] (xiv) $V_L - C_L$.

[0059] 상기 열거된 예시적 임의의 구성을 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 구성에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나 완전한 또는 부분적 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 적어도 2개 (예를 들어, 5개, 10개, 15개, 20개, 40개, 60개 또는 그 이상)의 아미노산으로 이루어질 수 있으며, 이는 단일 폴리펩타이드 분자에서 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이에서 가요성 또는 반가요성 결합을 유도한다. 더욱이, 본 발명의 항체의 항원-결합 단편은 서로 및/또는 하나 이상의 단량체성 V_H 또는 V_L 도메인 (예를 들어, 디설파이드 결합(들)에 의해) 비공유 결합된, 상기 나열된 임의의 가변 및 불변 도메인 구성의 동중-이량체 또는 이종-이량체 (또는 기타 다량체)를 포함할 수 있다.

[0060] [0055] 본 발명은 또한 다중특이적 (예를 들어, 이특이적) 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체, 항원-결합 단편 또는 폴리펩타이드)을 포함하는 조합물에 관한 것이다. 용어 다중특이적은 용어 다중파라토프 (및 바이파라토프)를 포함한다. 다중파라토프 분자는 동일한 항원 내 다수의 에피토프에 결합한다. 항체의 다중특이적 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 각각의 가변 도메인은 별도의 항원에 특이적으로 결합할 수 있거나 동일한 항원 상에 상이한 에피토프에 특이적으로 결합(예를 들어, 바이파라토프)할 수 있다. 바이파라토프 IgG 항체는 C5 내 2개의 상이한 에피토프에 결합하는 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍을 포함한다.

[0061] [0056] "단리된" 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드 및 벡터는 적어도 부분적으로 이들이 생성되는 세포 또는 세포 배양물 기원의 다른 생물학적 분자가 없다. 상기 생물학적 분자는 핵산, 단백질, 다른 항체 또는 항원-결합 단편, 지질, 탄수화물, 또는 다른 물질, 예를 들어, 세포 잔해 및 성장 배지를 포함한다. 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드 및 벡터는 숙주 세포로부터의 생물학적 분자와 같은 발현 시스템 성분 또는 이의 성장 배지가 적어도 부분적으로 부재일 수 있다. 일반적으로 용어 "단리된"은 상기 생물학적 분자의 완전한 부재 또는 물, 완충액 또는 염의 부재 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드 및/또는 벡터를 포함하는 약제학적 제형의 성분을 언급한다.

[0062] [0057] "특이적으로 결합한다" 또는 "에 특이적으로 결합한다" 등의 용어는 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 생리학적 조건 하에서 비교적 안정한 항원과 복합체를 형성한다는 것을 의미한다. 특이적 결합은 적어도 약 1×10^{-8} M 이하의 수 (예를 들어, 보다 작은 K_D 는 보다 강력한 결합을 지칭한다), 예를 들어, SPR에 의한 측정시 25°C에서 C5에 결합하는 것에 대해 적어도 10^{-9} M 또는 10^{-10} M, 또는 적어도 1.29×10^{-10} M 또는 SPR에 의한 측정시 37°C에서 C5에 결합하는 것에 대해 적어도 2.62×10^{-10} M의 평형 해리 상수를 특징으로 할 수 있다.

[0063] [0058] 용어 "항-C5"는 항원-결합 단백질, 예를 들어, C5 폴리펩타이드 또는 이의 면역원성 단편에 특이적으로 결합하는 항체, 항원-결합 단편, 폴리펩타이드 또는 다른 분자를 언급한다.

[0064] [0059] 두 분자가 특이적으로 결합하는지의 여부를 측정하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어, 평형 투석, 표면 플라스몬 공명 등을 포함한다. 본원에 기재된 바와 같이, C5에 특이적으로 결합하는 항체는 표면 플라스몬 공명, 예를 들어, BIACORE™에 의해 동정되었다.

[0065] [0060] 발명의 구현예에서, 항원-결합 단백질, 예를 들어, 본 발명의 항체 또는 항체 단편은 C5-관련 질환 또는 장애를 치료하는데 유용한 리간드 또는 치료학적 모이어티 (“면역접합체”), 제2 항-C5 항체 또는 임의의 다른 치료학적 모이어티에 접합될 수 있다. 발명의 구현예에서, 항-C5 항원-결합 단백질, 예를 들어, 본원에 제시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 커버신 폴리펩타이드에 접합된다.

[0066] [0061] 이의 각각이 C5 결합에 대해 H4H12166P와 경쟁하지 않는 항-C5 항체 및 항원-결합 단편의 선택은 H4H12161P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 및 H4H12177P2를 포함한다. 본 발명은 이들 항체 또는 이의 항원-결합 단편 중 임의의 2개 이상을 포함하는 조합물을 포함한다. 상기 논의된 바와 같이, 조합물은 하나의 상기 항체의 중쇄 및 경쇄 및 또 다른 상기 항체의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이 특이적) 항체일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 범위는 항원-결합 도메인을 형성하기 위한 임의의 H4H12161P, H4H12166P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 및 H4H12177P2로부터 취한 중쇄 면역글로불린 및 경쇄 면역글로불린의 조합물 및 상이한 항원-결합 도메인을 형성하기 위한 임의의 H4H12161P, H4H12166P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 및 H4H12177P2로부터 취한 상이한 중쇄 면역글로불린 및 상이한 경쇄 면역글로불린의 조합물을 포함하는 이특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 본 발명의 일부 이특이적 항체 및 항원-결합 단편을 구성하는 경쇄 및 중쇄 조합물의 개요는 하기 표 A에 제시한다. “X” 는 수평축 상에 항체 기원의 항원-결합 도메인 및 수직 축 상에 항체 기원의 항원-결합 도메인을 포함하는 이특이적 항체 (예를 들어, H4H12176P2xH4H12177P2 이특이적 항체)를 지적한다. 본원에 사용된 바와 같은, 이특이적 항체는 “AxB” 로서 언급될 수 있고, 여기서, A는 제1 항체의 항원-결합 도메인이고 B는 제2의 상이한 항체 기원의 항원-결합 도메인이다.

[0067] [표 A]

예시적 이특이적 항체 쌍 조합물*

	H4H12161P	H4H12166P	H4H12170P	H4H12171P	H4H12175P	H4H12176P2	H4H12177P2
H4H12161P							
H4H12166P	X						
H4H12170P	X	X					
H4H12171P	X	X	X				
H4H12175P	X	X	X	X			
H4H12176P2	X	X	X	X	X		
H4H12177P2	X	X	X	X		X	

*“X”로 표 A에 지적된 2개의 개별 항원-결합 단백질을 포함하는 조합물은 또한 본 발명의 일부이다.

[0068]

[0069] [0062] “H4H12161P”, “H4H12166P”, “H4H12170P”, “H4H12171P”, “H4H12175P”, “H4H12176P2” 및 “H4H12177P2”은 예를 들어, 하기에 제시된 바와 같은 중쇄 또는 V_H (또는 이의 변이체) 및 경쇄 또는 V_L (또는 이의 변이체)를 포함하거나; 이의 CDR을 포함하는 V_H (CDR-H1 (또는 이의 변이체), CDR-H2 (또는 이의 변이체) 및 CDR-H3 (또는 이의 변이체)) 및 이의 CDR을 포함하는 V_L (CDR-L1 (또는 이의 변이체), CDR-L2 (또는 이의 변이체) 및 CDR-L3 (또는 이의 변이체))를 포함하는 항체 및 이의 항원-결합 단편 (또는 이의 항원-결합 도메인에 대한 이특이적 항체 또는 항원-결합 단편)을 언급하고, 예를 들어, 여기서, 면역글로불린 쌍, 가변 영역 및/또는 CDR은 하기된 특정 아미노산 서열을 포함한다. 상기 명명법은 본원에서 W02017/218515에 기재된 다른 항체 및 항원 결합 단편 및 이의 항원-결합 도메인을 언급하기 위해 사용될 수 있다.

[0070]

[0063] 따라서, 본 발명은 “H4H12161PxH4H12177P2”; “H4H12166PxH4H12177P2”; “H4H12170PxH4H12177P2”; “H4H12171PxH4H12177P2”; “H4H12176P2xH4H12177P2”; “H4H12176P2xH4H12161P”; “H4H12176P2xH4H12166P”; “H4H12176P2xH4H12170P”; “H4H12176P2xH4H12171P”; “H4H12176P2xH4H12175P”; “H4H12175PxH4H12161P”; “H4H12175PxH4H12166P”; “H4H12175PxH4H12170P”; “H4H12175PxH4H12171P”; “H4H12171PxH4H12161P”; “H4H12171PxH4H12166P”; “H4H12171PxH4H12170P”; “H4H12170PxH4H12161P”; “H4H12170PxH4H12166P”; 및 “H4H12166PxH4H12161P”을 포함하는 다중특이적 (예를 들어, 이특이적 또는 바이파라토프) 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0071] [0064] 예를 들어, 다중특이적(예를 들어, 이특이적 또는 바이과라토프) 항체 또는 항원-결합 단편, H4H12176P2xH4H12177P2은 다음을 포함한다:
- [0072] (1)
- [0073] 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역; 및 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 경쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역을 포함하는 제1 항원 결합 도메인; 및 서열번호 103에 제시된 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 중쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역 및 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열 또는 이의 변이체를 포함하는 경쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역을 포함하는 제2 항원 결합 도메인; 또는
- [0074] (2)
- [0075] 서열번호 89에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1; 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 서열번호 93에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 97에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; 서열번호 99에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 서열번호 101에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 제1 항원 결합 도메인; 및 서열번호 105에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1; 서열번호 107에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 서열번호 109에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 97에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1; 서열번호 99에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 서열번호 101에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 제2 항원 결합 도메인; 또는
- [0076] (3)
- [0077] (a) 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열 및 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역; 및/또는
- [0078] (b) 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열 및 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역을 포함하는 제1 항원 결합 도메인.
- [0079] (a) 서열번호 103에 제시된 아미노산 서열 및 서열번호 103에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역; 및/또는
- [0080] (b) 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열 및 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역을 포함하는 제2 항원 결합 도메인; 또는
- [0081] (4)
- [0082] 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 (예를 들어, 100%) 아미노산 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역; 및/또는
- [0083] 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 (예를 들어 100%) 아미노산 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역을 포함하는 제1 항원 결합 도메인 및
- [0084] 서열번호 103에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 (예를 들어, 100%) 아미노산 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역 및/또는
- [0085] 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 (예를 들어, 100%) 아미노산 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 또는 이의 가변 영역을 포함하는 제2 항원 결합 도메인.
- [0086] *본원에 제시된 면역글로불린 쇄의 다른 조합물을 포함하는 유사 다중특이적 항원-결합 단백질은 또한 본 발명

의 일부이다.

[0087] [0065] 본 발명의 다중특이적 (예를 들어, 이특이적) 항원-결합 단백질은 2개 이상의 상이한 항원-결합 도메인을 포함하고 상기 단백질은 WO2017/218515에 제시된 임의의 항-C5 항체, 예를 들어, H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12161P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12170P; H4H12171P; H4H12175P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N 또는 H2M11695N으로부터 선택되고-발명의 구현예에서, 상기 항원 결합 도메인은 상기 목록에서 비-경쟁 항체로부터 취득되고; 발명의 구현예에서, 상기 항원 결합 도메인은 상기 목록에서 경쟁 항체로부터 취득된다. 본원에서 표 1을 참조한다. WO2017/218515는 본원에서 이의 전문이 참조로 인용된다. 발명의 구현예에서, 항원-결합 도메인은 에쿨리주맵 또는 ALXN1210 (라블리주맵)으로부터 취득된다.

[0088] H4H12161P

[0089] V_H 도메인 (DNA):

[0090] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTGGTCCAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACCACTATATG
GACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGACTGGATTGGCCGTATTAGAAACAAAGCTAACGCTTATAACACAGAATACGCCGCGTCTGTGAGAGGC
AGATTACCATCTCAAGAGATGATTCACAGAATTTACTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAAAACCGATGACACGGCCGTATATTATTGTGTTAGAGTCTGG
AACTACGCCCTACTTCGCTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACACGGTCACCGTCTCCTCA

[0091] (서열번호 2)

[0092] V_H 도메인 (폴리펩타이드):

[0093] EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGKGLDWIGRIIRNKANAYNTEYAASVRGRFTISRDDSQNLLYLQMNSLKTDATAVYYCVRVW
NYAYFAMDVWVGQGTVTVTSS

[0094] (서열번호 3)

[0095] CDR-H1 (DNA):

[0096] GGA TTC ACC TTC AGT GAC CAC TAT

[0097] (서열번호 4)

[0098] CDR-H1 (폴리펩타이드):

[0099] G F T F S D H Y

[0100] (서열번호 5 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))

[0101] CDR-H2 (DNA):

[0102] ATT AGA AAC AAA GCT AAC GCT TAT AAC ACA

[0103] (서열번호 6)

[0104] CDR-H2 (폴리펩타이드):

[0105] I R N K A N A Y N T

[0106] (서열번호 7 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))

[0107] CDR-H3 (DNA):

[0108] GTT AGA GTC TGG AAC TAC GCC TAC TTC GCT ATG GAC GTC

[0109] (서열번호 8)

[0110] CDR-H3 (폴리펩타이드):

[0111] V R V W N Y A Y F A M D V

[0112] (서열번호 9 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))

- [0113] V_L 도메인 (DNA):
- [0114] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGTCAAGTCAGAACATTGGAATCTTTTAAAC
TGGTATCAACAAAACCAGGGGAAGCCCCTAACCTCCTGATCTCCGCTGCATCCAGTTACACAGTGGGGTCCCTTCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCGGCAGTCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGCTTACTACTGTCAACAGACGTACAATACCATATTCACCTTCGGCCCTGGGACC
AAAGTGGATATCAAA
- [0115] (서열번호 10)
- [0116] V_L 도메인 (폴리펩타이드):
- [0117] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQNIGIFLNWYQQKPGEPNLLISASSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIGSLQPEDFATYYCQQTYNTIFTFGPGT
KVDIK
- [0118] (서열번호 11)
- [0119] CDR-L1 (DNA):
- [0120] CAG AAC ATT GGA ATC TTT
- [0121] (서열번호 12)
- [0122] CDR-L1 (폴리펩타이드):
- [0123] Q N I G I F
- [0124] (서열번호 13 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0125] CDR-L2 (DNA):
- [0126] GCT GCA TCC
- [0127] (서열번호 14)
- [0128] CDR-L2 (폴리펩타이드):
- [0129] A A S
- [0130] (서열번호 15 (또는 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0131] CDR-L3 (DNA):
- [0132] CAA CAG ACG TAC AAT ACC ATA TTC ACT
- [0133] (서열번호 16)
- [0134] CDR-L3 (폴리펩타이드):
- [0135] Q Q T Y N T I F T
- [0136] (서열번호 17 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0137] H4H12166P
- [0138] V_H 도메인 (DNA):
- [0139] CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGACTCCGTCAGTAGTTCCTACTGG
ACCTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGACTGGAGTGGATTGGCTATATCTATTACAGTGGGAGTTCCAACCTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGCCACC
ATTTCAGTAGACAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGAAGGGAACGTGGAT
ACAACATATGATATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
- [0140] (서열번호 18)
- [0141] V_H 도메인 (폴리펩타이드):
- [0142] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYSGSSNYNP SLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVD

TTMIFDYWGQGLVTVSS

- [0143] (서열번호 19)
- [0144] 중쇄 면역글로불린 hIgG4 (M428L N434S)
- [0145] QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGDSVSSSYWTWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSSNYPNPSLKSRAITISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGNVD
TTMIFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCN
VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS
RLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLGK
- [0146] (서열번호 82)
- [0147] CDR-H1 (DNA):
- [0148] GGT GAC TCC GTC AGT AGT TCC TAC
- [0149] (서열번호 20)
- [0150] CDR-H1 (폴리펩타이드):
- [0151] G D S V S S S Y
- [0152] (서열번호 21 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0153] CDR-H2 (DNA):
- [0154] ATC TAT TAC AGT GGG AGT TCC
- [0155] (서열번호 22)
- [0156] CDR-H2 (폴리펩타이드):
- [0157] I Y Y S G S S
- [0158] (서열번호 23 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0159] CDR-H3 (DNA):
- [0160] GCG AGA GAA GGG AAC GTG GAT ACA ACT ATG ATA TTT GAC TAC
- [0161] (서열번호 24)
- [0162] CDR-H3 (폴리펩타이드):
- [0163] A R E G N V D T T M I F D Y
- [0164] (서열번호 25 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0165] V_L 도메인 (DNA):
- [0166] GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGC
TGGTATCAACAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTACAAAGTGGGGTCCCATCGAGGTTCCCGGCCGTGGATCTGGC
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAAGATTCAATTACCCGTGGACGTTCCGGCAAGGGACC
AAGGTGGAAATCAAA
- [0167] (서열번호 26)
- [0168] V_L 도메인 (폴리펩타이드):
- [0169] AIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGI¹RNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFAGRGS²GTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQ³DFNYPWT⁴FGQGT
KVEIK
- [0170] (서열번호 27)
- [0171] 경쇄 면역글로불린 (카파)

- [0172] AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGI RNDLGWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFAGRGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDFNYPWTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC
- [0173] (서열번호 83)
- [0174] CDR-L1 (DNA):
- [0175] CAG GGC ATT AGA AAT GAT
- [0176] (서열번호 28)
- [0177] CDR-L1 (폴리펩타이드):
- [0178] Q G I R N D
- [0179] (서열번호 29 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0180] CDR-L2 (DNA):
- [0181] GCT GCA TCC
- [0182] (서열번호 30)
- [0183] CDR-L2 (폴리펩타이드):
- [0184] A A S
- [0185] (서열번호 31 (또는 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0186] CDR-L3 (DNA):
- [0187] CTA CAA GAT TTC AAT TAC CCG TGG ACG
- [0188] (서열번호 32)
- [0189] CDR-L3 (폴리펩타이드):
- [0190] L Q D F N Y P W T
- [0191] (서열번호 33 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0192] H4H12170P
- [0193] V_H 도메인 (DNA):
- [0194] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTGGTTATGGCATG
CACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACTTATATGGCTTGATGGAAGTAATGACTACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC
ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGTTATATCTGCAAATGAACAGACTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCCCGGTT
GCTGCTATACCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCTCA
- [0195] (서열번호 34)
- [0196] V_H 도메인 (폴리펩타이드):
- [0197] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVALIWLDGSNDYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNRLRAEDTAVYYCARDGPV
AAIPDYWGQGLVTVSS
- [0198] (서열번호 35)
- [0199] 중쇄 면역글로불린 (IgG4):
- [0200] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVALIWLDGSNDYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNRLRAEDTAVYYCARDGPV
AAIPDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPP
- [0201] (서열번호 84)

- [0202] CDR-H1 (DNA):
- [0203] GGA TTC ACC TTC AGT GGT TAT GGC
- [0204] (서열번호 36)
- [0205] CDR-H1 (폴리펩타이드):
- [0206] G F T F S G Y G
- [0207] (서열번호 37 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0208] CDR-H2 (DNA):
- [0209] ATA TGG CTT GAT GGA AGT AAT GAC
- [0210] (서열번호 38)
- [0211] CDR-H2 (폴리펩타이드):
- [0212] I W L D G S N D
- [0213] (서열번호 39 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0214] CDR-H3 (DNA):
- [0215] GCG AGA GAT GGC CCG GTT GCT GCT ATA CCC GAC TAC
- [0216] (서열번호 40)
- [0217] CDR-H3 (폴리펩타이드):
- [0218] A R D G P V A A I P D Y
- [0219] (서열번호 41 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0220] V_L 도메인 (DNA):
- [0221] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGGTGGTTGGCC
TGGTATCAGCTGAAACAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCGTCTAGTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG
ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAACCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAATACTTATTCGTACACTTTTGGCCAGGGGACC
AAGCTGGAGATCAAA
- [0222] (서열번호 42)
- [0223] V_L 도메인 (폴리펩타이드):
- [0224] DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSI SRWLAWYQLKPGKAPKLL IYKASSLESQVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNTYSYTFGQGT
KLEIK
- [0225] (서열번호 43)
- [0226] 경쇄 면역글로불린 (카파)
- [0227] DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSI SRWLAWYQLKPGKAPKLL IYKASSLESQVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNTYSYTFGQGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC
- [0228] (서열번호 85)
- [0229] CDR-L1 (DNA):
- [0230] CAG AGT ATT AGT AGG TGG
- [0231] (서열번호 44)
- [0232] CDR-L1 (폴리펩타이드):

- [0233] Q S I S R W
- [0234] (서열번호 45 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0235] CDR-L2 (DNA):
- [0236] AAG GCG TCT
- [0237] (서열번호 46)
- [0238] CDR-L2 (폴리펩타이드):
- [0239] K A S
- [0240] (서열번호 47 (또는 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0241] CDR-L3 (DNA):
- [0242] CAA CAG TAT AAT ACT TAT TCG TAC ACT
- [0243] (서열번호 48)
- [0244] CDR-L3 (폴리펩타이드):
- [0245] Q Q Y N T Y S Y T
- [0246] (서열번호 49 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0247] H4H12171P
- [0248] V_H 도메인 (DNA):
- [0249] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGAATATGGCATG
ACTTGGGTCGCCAAGTCCAGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTACTTGAATGGTGGTTTCACAGATTATACAGACTCTGTGAAGGGCCGATTC
ACCAGTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGATTACTGTGCGAGAGATGGATATAGC
AGCTCGTGGGGGCTTATGATATATGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
- [0250] (서열번호 50)
- [0251] V_H 도메인 (폴리펩타이드):
- [0252] EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGTFDEYGMTWVRQVPGKLEWVSGITWNGGFTDYTSVKGRFTSSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDGYS
SSWGAYDIWGQGMVTVSS
- [0253] (서열번호 51)
- [0254] CDR-H1 (DNA):
- [0255] GGA TTC ACC TTT GAT GAA TAT GGC
- [0256] (서열번호 52)
- [0257] CDR-H1 (폴리펩타이드):
- [0258] G F T F D E Y G
- [0259] (서열번호 53 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0260] CDR-H2 (DNA):
- [0261] ATT ACT TGG AAT GGT GGT TTC ACA
- [0262] (서열번호 54)
- [0263] CDR-H2 (폴리펩타이드):
- [0264] I T W N G G F T

- [0265] (서열번호 55 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0266] CDR-H3 (DNA):
- [0267] GCG AGA GAT GGA TAT AGC AGC TCG TGG GGG GCT TAT GAT ATA
- [0268] (서열번호 56)
- [0269] CDR-H3 (폴리펩타이드):
- [0270] A R D G Y S S S W G A Y D I
- [0271] (서열번호 57 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0272] V_L 도메인 (DNA):
- [0273] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCATCCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCACCTATTTAAAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATTAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
ACTGATTTCCTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAAGTTATTTCTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGTACACTTTTGCCAGGGGACC
AAGCTGGAGATCAAA
- [0274] (서열번호 58)
- [0275] V_L 도메인 (폴리펩타이드):
- [0276] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSI~~STYLN~~WYQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPLRFSGSGSGTDFTLT~~ISS~~LQPEDFASYFCQ~~QSYSTPYTF~~GQGT
KLEIK
- [0277] (서열번호 59)
- [0278] CDR-L1 (DNA):
- [0279] CAG AGC ATT AGC ACC TAT
- [0280] (서열번호 60)
- [0281] CDR-L1 (폴리펩타이드):
- [0282] Q S I S T Y
- [0283] (서열번호 61 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0284] CDR-L2 (DNA):
- [0285] GCT GCA TCC
- [0286] (서열번호 62)
- [0287] CDR-L2 (폴리펩타이드):
- [0288] A A S
- [0289] (서열번호 63 (또는 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0290] CDR-L3 (DNA):
- [0291] CAA CAG AGT TAC AGT ACC CCG TAC ACT
- [0292] (서열번호 64)
- [0293] CDR-L3 (폴리펩타이드):
- [0294] Q Q S Y S T P Y T
- [0295] (서열번호 65 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0296] H4H12175P

- [0297] V_H 도메인 (DNA):
- [0298] GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAATGATTATGCCATG
CACTGGGTCCGTCAAGCTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCTCTTATTAGTGGAGATGGTGGTAACACATACTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGACTC
ACCATCTCCAGAGACAACAGCAAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAACAGAGGACACCGCCTTATATTACTGTGCAAAAGATAAGGGCTGG
AACTTCGGTTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTCACTGTCTCCTCA
- [0299] (서열번호 66)
- [0300] V_H 도메인 (폴리펩타이드):
- [0301] EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSLISGDGGNTYYADSVKGRLTISRDNKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKDKGW
NFGYFDLWGRGTLVTVSS
- [0302] (서열번호 67)
- [0303] CDR-H1 (DNA):
- [0304] GGA TTC ACC TTT AAT GAT TAT GCC
- [0305] (서열번호 68)
- [0306] CDR-H1 (폴리펩타이드):
- [0307] G F T F N D Y A
- [0308] (서열번호 69 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0309] CDR-H2 (DNA):
- [0310] ATT AGT GGA GAT GGT GGT AAC ACA
- [0311] (서열번호 70)
- [0312] CDR-H2 (폴리펩타이드):
- [0313] I S G D G G N T
- [0314] (서열번호 71 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0315] CDR-H3 (DNA)
- [0316] GCA AAA GAT AAG GGC TGG AAC TTC GGT TAC TTC GAT CTC
- [0317] (서열번호 72)
- [0318] CDR-H3 (폴리펩타이드):
- [0319] A K D K G W N F G Y F D L
- [0320] (서열번호 73 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0321] V_L 도메인 (DNA):
- [0322] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTACATCTGTGGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTGACACCTATTTAAAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAACTCCTGATCTATGATGCATCCAGTTTACAAAGTGGGGTCCCATCACGGTTCAGTGGCAGCGGATCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCACCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCCACTTACTACTGTCAACAGAATGACAATATTCTTCACCCTCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA
- [0323] (서열번호 74)
- [0324] V_L 도메인 (폴리펩타이드):
- [0325] DIQMTQSPSSLSTSVGDRVITITCRASQNIIDTYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSLQPEDFATYYCQQNDNILHPLTFGG
GTKVEIK

- [0326] (서열번호 75)
- [0327] CDR-L1 (DNA):
- [0328] CAG AAC ATT GAC ACC TAT
- [0329] (서열번호 76)
- [0330] CDR-L1 (폴리펩타이드):
- [0331] Q N I D T Y
- [0332] (서열번호 77 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0333] CDR-L2 (DNA):
- [0334] GAT GCA TCC
- [0335] (서열번호 78)
- [0336] CDR-L2 (폴리펩타이드):
- [0337] D A S
- [0338] (서열번호 79 (또는 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0339] CDR-L3 (DNA):
- [0340] CAA CAG AAT GAC AAT ATT CTT CAC CCT CTC ACT
- [0341] (서열번호 80)
- [0342] CDR-L3 (폴리펩타이드):
- [0343] Q Q N D N I L H P L T
- [0344] (서열번호 81 (또는 1, 2, 3 또는 4개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 이의 변이체))
- [0345] H4H12176P2
- [0346] V_H 도메인 (DNA):
- [0347] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAACCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCCACTCTAATAGATATTGGATG
GACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGGAAAATATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTC
ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAATCACTTTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGAAGCACC
TCGTGGGTCCCTTACTGGTTCTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCTGGTCACTGTCTCCTCA
- [0348] (서열번호 86)
- [0349] V_H 도메인 (폴리펩타이드):
- [0350] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFHSNRYWMDWVRQAPGKGLEWVANIKQDGEENYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCCARDRST
SWVPYWFFDLWGRGTLVTSS
- [0351] (서열번호 87)
- [0352] CDR-H1 (DNA):
- [0353] GGA TTC CAC TCT AAT AGA TAT TGG
- [0354] (서열번호 88)
- [0355] CDR-H1 (폴리펩타이드):
- [0356] G F H S N R Y W
- [0357] (서열번호 89)

- [0358] CDR-H2 (DNA):
- [0359] ATA AAG CAA GAT GGA AGT GAG GAA
- [0360] (서열번호 90)
- [0361] CDR-H2 (폴리펩타이드):
- [0362] I K Q D G S E E
- [0363] (서열번호 91)
- [0364] CDR-H3 (DNA):
- [0365] GCG AGA GAT CGA AGC ACC TCG TGG GTC CCT TAC TGG TTC TTC GAT CTC
- [0366] (서열번호 92)
- [0367] CDR-H3 (폴리펩타이드):
- [0368] A R D R S T S W V P Y W F F D L
- [0369] (서열번호 93)
- [0370] V_L 도메인 (폴리펩타이드):
- [0371] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCGTCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCGATCACCTTCGGCCAAGGG
ACACGACTGGAGATTAAA
- [0372] (서열번호 94)
- [0373] V_L 도메인 (폴리펩타이드):
- [0374] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPIITFGQG
TRLEIK
- [0375] (서열번호 95)
- [0376] CDR-L1 (DNA):
- [0377] CAG AGC ATT AGC AGC TAT
- [0378] (서열번호 96)
- [0379] CDR-L1 (폴리펩타이드):
- [0380] Q S I S S Y
- [0381] (서열번호 97)
- [0382] CDR-L2 (DNA):
- [0383] GCT GCA TCC
- [0384] (서열번호 98)
- [0385] CDR-L2 (폴리펩타이드):
- [0386] A A S
- [0387] (서열번호 99)
- [0388] CDR-L3 (DNA):
- [0389] CAA CAG AGT TAC AGT ACC CCT CCG ATC ACC

- [0390] (서열번호 100)
- [0391] CDR-L3 (폴리펩타이드):
- [0392] Q Q S Y S T P P I T
- [0393] (서열번호 101)
- [0394] H4H12177P2:
- [0395] V_H 도메인 (DNA):
- [0396] GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTACAGCGGGGGAGTCCCTGAGACTCTCCTGTTTCAGCCTCTGACTTCATCTTTAAAGATTATGCCATG
TACTGGGTCCGTCAAATTCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGATCTCTTATTAGTGGTGATGGTGACACTACATGGTATGGAGACTCTGTGAAGGGCCGATTC
ACCATCTCCAGAGACAACAACGAAAACCTCCCTCTTTCTGCAAATGAACGATCTGAGAACTGAGGACACCGCCATGTACTACTGTGAAGAGATATGGGGTGG
AACTTCTTTTCAGTTGCAATACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
- [0397] (서열번호 102)
- [0398] V_H 도메인 (폴리펩타이드):
- [0399] EVQLVESGGGVVQRGESLRLSCSASDFIFKDYAMYWVRQIPGKGLEWISLISGDGDTTWYGDSVKGRFTISRDNNENSLFLQMNDLRTEDTAMYYCARDMGW
NFFQLQYWGQGLVTVSS
- [0400] (서열번호 103)
- [0401] CDR-H1 (DNA):
- [0402] GAC TTC ATC TTT AAA GAT TAT GCC
- [0403] (서열번호 104)
- [0404] CDR-H1 (폴리펩타이드):
- [0405] D F I F K D Y A
- [0406] (서열번호 105)
- [0407] CDR-H2 (DNA):
- [0408] ATT AGT GGT GAT GGT GAC ACT ACA
- [0409] (서열번호 106)
- [0410] CDR-H2 (폴리펩타이드):
- [0411] I S G D G D T T
- [0412] (서열번호 107)
- [0413] CDR-H3 (DNA):
- [0414] GCA AGA GAT ATG GGG TGG AAC TTC TTT CAG TTG CAA TAC
- [0415] (서열번호 108)
- [0416] CDR-H3 (폴리펩타이드):
- [0417] A R D M G W N F F Q L Q Y
- [0418] (서열번호 109)
- [0419] V_L 도메인 (DNA):
- [0420] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAAT
TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCGTCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCGATCACCTTCGGCCAAGGG

ACACGACTGGAGATTAAA

[0421] (서열번호 94)

[0422] V_L 도메인 (폴리펩타이드):

[0423] DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKLLIYAASLSQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQG
TRLEIK

[0424] (서열번호 95)

[0425] CDR-L1 (DNA):

[0426] CAG AGC ATT AGC AGC TAT

[0427] (서열번호 96)

[0428] CDR-L1 (폴리펩타이드):

[0429] Q S I S S Y

[0430] (서열번호 97)

[0431] CDR-L2 (DNA):

[0432] GCT GCA TCC

[0433] (서열번호 98)

[0434] CDR-L2 (폴리펩타이드):

[0435] A A S

[0436] (서열번호 99)

[0437] CDR-L3 (DNA):

[0438] CAA CAG AGT TAC AGT ACC CCT CCG ATC ACC

[0439] (서열번호 100)

[0440] CDR-L3 (폴리펩타이드):

[0441] Q Q S Y S T P P I T

[0442] (서열번호 101)

[0443] [0065] W02017/218515를 참조한다.

[0444] [0066] 본 발명은 하나 이상의 항-C5 항원-결합 단백질에 결합된 C5 폴리펩타이드 또는 이의 항원 단편을 포함하는 복합체를 추가로 포함한다. 예를 들어, 발명의 구현예에서, 복합체는 하나 이상의 제1 항-C5 항원-결합 단백질 및 C5에 결합하는 것에 대해 경쟁하지 않는 하나 이상의 추가의 항-C5 항원-결합 단백질에 결합된 하나 이상의 C5 폴리펩타이드 또는 이의 항원 단편을 포함한다. 복합체는 C5에 대하여, 다양한 비율의 제1 항원-결합 단백질 대 제2 항원-결합 단백질을 형성할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 범위는 다음을 포함하는 복합체를 포함한다:

[0445] (i) 1:1:2, 2:2:4 또는 3:3:6 비율의 제1 단일특이적 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, H4H12166P) 대 제2 단일특이적 항-C5 항원-결합 단백질 대 C5 폴리펩타이드 또는 단편

[0446] (ii) 1:1, 1:2, 2:1 또는 2:2 비율의 이특이적 항-C5 항원-결합 단백질 대 C5 폴리펩타이드 또는 단편;

[0447] (iii) 1:1:1; 1:1:2 또는 1:2:2 비율의 단일특이적 항-C5 항원-결합 단백질 대 이특이적 항-C5 항원-결합 단백질 대 C5 폴리펩타이드 또는 단편; 또는

[0448] (iv) 1:2 비율의 단일특이적 항-C5 항원-결합 단백질 대 C5 폴리펩타이드 또는 단편.

[0449] [0067] 발명의 구현예에서, 단일특이적 항-C5 항원-결합 단백질은 에쿨리주맵, H4H12166P, H4H12177P2 또는

H4H12176P2이다. 발명의 구현예에서, 이특이적 항-C5 항원-결합 단백질은 H4H12176P2xH4H12177P2이다.

- [0450] [0068] 일부 복합체는 비대칭 유동 필드-유동 분획화 후 용출되는 물질의 계산된 몰 질량 (A4F-MALLS) 및 분석 혼합물 중에 개별 항체 및 C5 폴리펩타이드의 평균 계산된 질량을 기준으로 추정된다. 이들 데이터는 본원의 도 11-16에 제시된다.
- [0451] **에피토프 맵핑 및 경쟁**
- [0452] [0069] 본원에 논의된 바와 같이, 본 발명은 C5에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 및 (i) 상기 제1 항원-결합 단백질의 것과 상이한 에피토프에서 C5에 특이적으로 결합하고/하거나 (ii) C5에 결합하는 것에 대해 상기 제1 항원-결합 단백질과 경쟁하지 않는 하나 이상의 추가의 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 폴리펩타이드)(예를 들어, 커버신)을 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0453] [0070] 이특이적 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 및 이의 항원-결합 단편)은 2개의 항원-결합 도메인 (제1 및 제2)을 갖고, 여기서, 상기 제1 도메인은 C5의 에피토프에 특이적으로 결합하고 제2 도메인 (i)은 제1 항원-결합 도메인의 것과는 상이한 에피토프에서 C5에 특이적으로 결합하고/하거나 (ii) C5에 결합하는 것에 대해 제1 항원-결합 도메인과 경쟁하지 않는다. 본 발명의 구현예에서 상기 항원-결합 도메인은 WO2017/218515에 제시된 항체 또는 항원-결합 단편으로부터 취득된다.
- [0454] [0071] 2개의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체는 항원-결합 단백질이 유의적 결합을 나타내는 C5 항원에서 통상적인 아미노산이 있는 경우 통상적인 에피토프를 갖는다.
- [0455] [0072] 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 단편 또는 폴리펩타이드의 에피토프를 결정하기 위한 방법은 알려진 스캐닝 돌연변이 분석, 펩타이드 블롯 분석 (문헌참조: Reineke (2004) *Methods Mol. Biol.* 248: 443-63), 펩타이드 절단 분석, 결정학적 연구 및 NMR 분석을 포함한다. 또한, 에피토프 절제, 에피토프 추출 및 항원의 화학적 변형과 같은 방법도 사용될 수 있다 (문헌참조: Tomer (2000) *Protomer* (2000) *Prot. Sci.* 9: 487-496). 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 단편 또는 폴리펩타이드)(예를 들어, 커버신)이 상호작용하는 폴리펩타이드 내 아미노산을 동정하기 위해 사용될 수 있는 또 다른 방법은 질량 분광측정기로 검출되는 수소/중수소 교환법이다. 일반적으로, 상기 수소/중수소 교환법은 관심대상 단백질을 중수소-표지화하고 이어서, 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 단편 또는 폴리펩타이드를 중수소-표지된 단백질에 결합시키는 단계를 포함한다. 다음으로, 상기 C5 단백질/항원-결합 단백질 복합체를 물로 이동시키고 상기 항체 복합체에 의해 보호되는 아미노산 내에서 교환가능한 양성자는 계면의 일부가 아닌 아미노산 내에서 교환가능한 양성자보다 더 느린 속도로 중수소에서 수소로의 역교환을 진행한다. 결과로서, 상기 단백질/항원-결합 단백질 계면의 일부를 형성하는 아미노산은 중수소를 보유할 수 있고 따라서 상기 계면에 포함되지 않은 아미노산에 비해 비교적 더 높은 질량을 나타낸다. 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 단편 또는 폴리펩타이드)의 해리 후, 표적 단백질을 프로테아제 절단 및 질량 분광측정 분석에 적용함으로써, 상기 항원-결합 단백질이 상호작용하는 특정 아미노산에 상응하는 중수소-표지된 잔기를 밝혀낸다. 예를 들어, 문헌(Ehring (1999) *Analytical Biochemistry* 267: 252-259; Engen and Smith (2001) *Anal. Chem.* 73: 256A-265A)을 참조한다.
- [0456] [0073] “에피토프”라는 용어는 파라토프(paratope)로 공지된, 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 분자의 가변 영역 내에서 특이적 항원 결합 부위와 상호작용하는 항원 결정기 (예를 들어, C5 상에)를 언급한다. 단일 항원은 하나 초과에 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항원-결합 단백질들, 예를 들어, 항체는 항원 상의 상이한 영역에 결합할 수도 있고 상이한 생물학적 효과를 가질 수도 있다. 비-연속 아미노산으로 구성된 에피토프는 “입체구조”로서 언급될 수 있다. 선형 에피토프는 단지 연속 아미노산을 함유한다. 특정 구현예에서, 에피토프는 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 기, 또는 설포닐 기와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 그룹인 결정기를 포함할 수도 있고, 특정 구현예에서는, 특이적인 3차원 구조적 특성 및/또는 특이적인 전하 특성을 가질 수도 있다.
- [0457] [0074] 예를 들어, 항체 H4H12166P가 결합하는 에피토프는 다음에 의해 한정된다: (i) 서열번호 1에 포함된 베타 쇄 내 아미노산 591 내지 599에 상응하는 아미노산 서열 NMATGMDSW; 및 (ii) 서열번호 1에 포함된 알파 쇄에 포함된 아미노산 775 내지 794에 상응하는 아미노산 서열 WEVHLVPRRKQLQFALPDSL. 예를 들어, 문헌(PCT 국제 출원 번호 PCT/US2017/037226)을 참조한다. 에쿨리주맵의 C5 에피토프는 문헌(참조: Brachet *et al.*, Eculizumab epitope on complement C5: Progress towards a better understanding of the mechanism of action. *Mol Immunol.* 2016 Sep; 77: 126-131)에 기재되어 있다.

- [0458] [0075] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “경쟁한다”는 항원에 결합하고 또 다른 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 항원으로의 결합을 억제하거나 차단시키는 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)을 언급한다. 상기 용어는 또한 양 방향으로 2개의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체, 즉, 제2 항체에 결합하여 그의 결합을 차단하거나 이의 반대의 경우를 포함하는 방향으로의 2개의 항원-결합 단백질의 경쟁을 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체) 및 제2 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체)은 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 대안적으로, 제1 및 제2 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체)은 예를 들어, 하나의 결합이, 예를 들어, 입체 장애를 통해 제2 항체의 결합을 억제하거나 차단하도록, 상이하지만, 예를 들어, 중첩된 에피토프에 결합할 수도 있다. 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체)간의 교차-경쟁은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, 실시간 무표지 바이오층 간섭굴절측정법(interferometry) 분석에 의해 측정될 수 있다. 발명의 구현예에서, 제1 및 제2 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체) 간의 경쟁은 제2 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체)과 복합체화된 가용성 C5 단백질에 결합하는 고정화된 제1 항-C5 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체) (C5 단백질과 처음에 복합체화되지 않은)의 능력을 측정함에 의해 결정된다. 복합체화되지 않은 C5 단백질에 상대적으로, 복합체화된 C5 단백질에 결합하는 제1 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체)의 능력의 감소는 제1 및 제2 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체)이 경쟁함을 지적한다. 경쟁 정도는 결합에서의 감소 퍼센트로서 표현될 수 있다. 상기 경쟁은 예를 들어, 옥테트 RED384 바이오센서 (Pall ForteBio Corp.), ELISA (효소-결합된 면역흡착 검정) 또는 SPR (표면 플라즈몬 공명) 상에서 실시간의 표지-부재 바이오층 간섭계 검정을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0459] [0076] 옥테트 RED384 바이오센서 (Pall ForteBio Corp.) 상에서 실시간 표지 부재 바이오층 간섭계 검정을 사용하여 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 모노클로날 항체(mAb))들 간의 결합 경쟁을 결정할 수 있다. 예를 들어, 2개의 항-사람 C5 모노클로날 항체간의 경쟁을 결정하기 위해, 항-C5 mAb는 먼저 팁을 항-사람 C5 mAb (후속적으로 “mAb1” 으로서 언급됨)의 용액에 침지시킴에 의해 항-hFc 항체 코팅된 옥테트 바이오센서 팁(Pall ForteBio Corp., # 18-5060) 상으로 포획될 수 있다. 차단을 위한 양성 대조군으로서, 항체 포획된 바이오센서 팁은 이어서 차단 mAb의 용액에 침지시킴에 의해 공지된 차단 이소타입 대조군 mAb (후속적으로 “차단 mAb” 로서 언급됨)으로 포화시킬 수 있다. mAb2가 mAb1과 경쟁하는지를 결정하기 위해, 이어서 바이오센서 팁은 일정 기간 동안 예비-항온처리된 사람 C5 폴리펩타이드와 제2 항-사람 C5 mAb의 동시 복합체화된 용액에 후속적으로 침지시킬 수 있고 mAb1의 C5 폴리펩타이드로의 결합은 결정될 수 있다. 바이오센서 팁은 실험의 모든 단계 사이에서 완충액 중에 세척될 수 있다. 실시간 결합 반응은 실험 과정 동안에 모니터링될 수 있고 모든 단계의 말기에 결합 반응을 기록할 수 있다. mAb1/C5 결합의 mAb2-의존성 억제는 C5 결합에 대한 mAb1과 mAb2 간의 경쟁을 지적한다. 예를 들어, 문헌(2017년 6월 13일자로 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US2017/037226, 예를 들어, 여기서 실시예 5)을 참조한다.
- [0460] [0077] 발명의 구현예에서, 항체와 같은 항원-결합 단백질 간의 경쟁은 실시예 5에 제시된 조건하에서 결정된다. 예를 들어, 발명의 구현예에서, 검정은 예를 들어, 완충액 (예를 들어, HEPES), 염 (예를 들어, NaCl), 계면활성제 (예를 들어, Tween-20) 및 단백질 (예를 들어, 소 혈청 알부민), 예를 들어, 0.01 M HEPES pH7.4, 0.15M NaCl, 0.05% v/v 계면활성제 Tween-20, 0.1mg/mL BSA (Octet HBS-P 완충액)의 존재하에 25℃에서 및 pH 약 7.4에서 수행하고 플레이트는 1000rpm의 속도로 진탕시킨다.
- [0461] [0078] 2017년 6월 13일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US2017/037226 (WO2017/218515)에 제시된 항-C5 항체 간의 경쟁은 하기 표 1에 요약한다. 따라서, 본 발명은 표 1로부터 선택되는 2개의 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 조합물을 포함하고, 여기서, 상기 항체 또는 단편은 C5 결합에 대해 경쟁하지 않는다 (예를 들어, H4H12166P와 H4H12168P; 또는 H4H12166P와 H4H12161P; 또는 H4H12166P와 H4H11686N).

[0462] [표 1]

선택된 항-C5 항체 쌍 간의 경쟁

AHC 옥텟 바이오센서를 이용하여 포획된 제1 mAb (mAb1)	mAb1와 경쟁하는 것으로 나타난 mAb2 항체
H4H12183P2	H4H12167P; H4H12166P; H4H12163P
H4H12167P	H4H12183P2; H4H12166P; H4H12163P
H4H12166P	H4H12183P2; H4H12167P; H4H12163P
H4H12163P	H4H12183P2; H4H12167P; H4H12166P
H4H12159P	H4H12169P; H4H11683N; H4H12170P
H4H12169P	H4H12159P; H4H11683N; H4H12170P
H4H11683N	H4H12159P; H4H12169P; H4H12170P
H4H12170P	H4H12159P; H4H12169P; H4H11683N
H4H12175P	H4H12177P2
H4H12177P2	H4H12175P
H4H12176P2	H4H12164P
H4H12164P	H4H12176P2
H4H12168P	없음
H4H12161P	없음
H4H11686N	없음
H4H12171P	없음

[0463]

[0464] 문헌(WO2017/218515, 표 15)을 참조한다.

[0465] **약제학적 조성물 및 투여**

[0079] 본 발명의 조합물 (예를 들어, H4H12166P와 H4H12161P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 또는 H4H12177P2중 하나)은 단일의 통상의 조성물 또는 다중/별도의 조성물에 제형화될 수 있는 성분을 포함한다. 더욱이, 별도의 조성물은 상이한 다양한 담체로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조합물의 일부인 C5에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)은 (i) 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 단편)의 것과는 상이한 에피토프에 C5에 특이적으로 결합하고/하거나 (ii) C5로의 결합에 대해 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 단편)과 경쟁하지 않는 하나 이상의 추가의 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 폴리펩타이드) (예를 들어, 커버신)와 함께 단일 조성물로 (예를 들어, 약제학적으로 허용되는 담체와 함께) 동시 제형화될 수 있다. 발명의 구현예에서, 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 단편) 및 제2 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 단편 또는 폴리펩타이드)은 별도의 조성물(예를 들어, 약제학적으로 허용되는 담체와 함께)로 제형화된다. 본 발명과 조합된 추가의 치료학적 제제는 또 다른 조성물에 제형화될 수 있다. 추가의 치료학적 제제는 제1 항체 또는 단편 및 제2 항체 또는 단편 또는 폴리펩타이드와는 별도로 본 발명의 조합물에 포함될 수 있다. 발명의 또 다른 구현예에서, 추가의 치료학적 제제는 제1 항체 또는 단편 또는 제2 항체 또는 단편 또는 폴리펩타이드 (또는

들다)에 제형화된다.

- [0467] [0080] 본 발명의 조합물의 성분을 포함하는 약제학적 또는 멸균 조성물을 제조하기 위해, 성분(들)은 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합될 수 있다. 예를 들어, 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1984))을 참조한다. 상기 조성물을 포함하는 조합물은 본 발명의 일부이다.
- [0468] [0081] 본 발명의 범위는 건조된 형태, 예를 들어, 동결 건조된, 실질적으로 물이 없는 상태에서 하나 이상의 성분을 포함하는 조합물을 포함한다.
- [0469] [0082] 제형은, 예를 들어, 동결건조된 분말, 슬러리, 수용액 또는 현탁액의 형태로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합함에 의해 제조될 수 있다(문헌참조: 예를 들어, Hardman, *et al.* (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY; Avis, *et al.* (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NY).
- [0470] [0083] 본 발명의 조합물이 대상체에게 투여되는 추가의 치료학적 제제를 포함하는 경우, 상기 추가의 치료학적 제제는 의사 처방 참고집 (Physicians' Desk Reference) (PDR), 예를 들어, 의사 처방 참고집 2003 (문헌참조: Thomson Healthcare; 57th edition (Nov. 1, 2002))에 따라 대상체에게 투여될 수 있고/있거나 PDR에 기재된 바와 같이 제형화될 수 있다.
- [0471] [0084] 조합물 또는 조합물의 임의의 성분들의 투여 방식은 다양할 수 있다. 투여 경로는 경구, 직장, 정맥, 장, 비경구; 근육내, 피하, 피내, 골수내, 척수강내, 직접 심실내, 정맥내, 복막내, 비강내, 안내, 흡입, 통기, 국소, 피부, 경피 또는 동맥내를 포함한다.
- [0472] [0085] 본 발명은 물질을 대상체의 신체로 도입함을 포함하는, 조합물 또는 이의 성분을 투여하기 위한 방법을 제공한다. 예를 들어, 상기 방법은 대상체의 신체에 주사 바늘을 천공하고 조합물 또는 이의 성분을 대상체의 신체, 예를 들어, 대상체의 정맥, 동맥, 종양, 근육 조직 또는 피하조직으로 주사함을 포함한다.
- [0473] [0086] 본 발명은 본 발명의 조합물 또는 이의 하나 이상의 성분을 포함하는 용기 (예를 들어, 플라스틱 또는 유리 바이알, 예를 들어, 캡 또는 크로마토그래피 컬럼, 중공 보어 바늘 또는 주사기 실린더를 갖는)를 제공한다.
- [0474] [0087] 본 발명은 또한 본 발명의 조합물로부터의 하나 이상의 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩타이드) 또는 이의 약제학적 조성물을 포함하는 주사 장치를 제공한다. 예를 들어, 하나의 항원-결합 단백질 (조합물로부터)은 제1 주사 장치에 있을 수 있고 또 다른 항원-결합 단백질(조합물로부터)은 제2 주사 장치에 있을 수 있거나; 2개의 항원-결합 단백질 (조합물로부터)은 공동의 주사 장치에 있을 수 있다. 주사 장치 (들)은 키트에 (동시-) 패키징될 수 있다. 주사 장치는 물질을 비경구 경로, 예를 들어, 근육내, 피하 또는 정맥내를 통해 대상체의 신체에 도입하는 장치이다. 예를 들어, 주사 장치는 예를 들어, 주사될 (예를 들어, 항체 또는 단편 또는 이의 약제학적 조성물을 포함하는) 유체를 유지하기 위한 실린더 또는 배럴, 유체의 주사를 위해 피부 및/또는 혈관을 천공하기 위한 바늘; 및 유체를 실린더로부터 및 바늘 보어를 통해 밀어내기 위한 플런저를 포함하는 주사기 (예를 들어, 자동-주사기와 같이 약제학적 조성물로 미리 채워진)일 수 있다. 본 발명의 구현예에서, 본 발명의 조합물 또는 이의 약제학적 조성물로부터의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 주사 장치는 정맥내 (IV) 주사 장치이다. 상기 장치는 캐놀라 또는 트로카/바늘을 통해 대상체의 신체로 도입되는 유체 (예를 들어, 식염수)를 유지하기 위한 백 또는 저장소에 부착될 수 있는 튜브에 부착될 수 있는 캐놀라 또는 트로카/바늘에 항원-결합 단백질 또는 이의 약제학적 조성물을 포함할 수 있다. 항체 또는 단편 또는 이의 약제학적 조성물은 발명의 구현예에서 트로카 및 캐놀라가 대상체의 정맥에 삽입되고 트로카가 삽입된 캐놀라로부터 제거되면 장치에 도입될 수 있다. IV 장치는 예를 들어 말초 정맥 내 (예를 들어, 손 또는 팔에서); 상대 정맥 또는 하대 정맥, 또는 심장의 우측 아트리움 내(예를 들어, 중앙 IV); 또는 쇄골하로, 내경(internal jugular), 또는 대퇴 정맥으로 삽입될 수 있고 예를 들어, 이것이 상대 정맥 또는 우측 아트리움 (예를 들어, 중심 정맥 라인)에 도달할때까지 심장 쪽으로 진행될 수 있다. 발명의 구현예에서, 주사 장치는 자동주사기; 체트 주사기 또는 외부 주입 펌프이다. 체트 주사기는 항체 또는 단편 또는

이의 약제학적 조성물을 대상체의 신체로 도입하기 위해 상피를 침투하는 액체의 고압 협소 제트를 사용한다. 외부 주입 펌프는 항체 또는 단편 또는 이의 약제학적 조성물을 제어된 양으로 대상체의 신체에 전달하는 의학 적 장치이다. 외부 주입 펌프는 전기적으로 또는 기계적으로 가동될 수 있다. 상이한 펌프는 상이한 방식으로 작동하고, 예를 들어, 주사기 펌프는 주사기의 저장소에 유체를 보유하고, 이동가능한 피스톤은 유체 전달을 제어하고, 탄성중합체 펌프는 스트레칭될 수 있는 벌룬 저장소에서 유체를 보유하고, 벌룬의 탄성 벽으로부터의 압력은 유체 전달을 구동한다. 연동 펌프에서, 롤러 세트는 유연한 튜빙의 길이 상에서 조여 유체를 전방으로 밀어낸다. 다중-채널 펌프에서, 유체는 다중 비율로 다중 저장소로부터 전달될 수 있다.

[0475] [0088] 본 발명은 대상체에게 다음을 포함하는 치료학적 유효량의 조합물을 대상체에게 (예를 들어, 비경구적으로) 투여함에 의해 이를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 사람)에서 C5-관련 질환 또는 장애 (예를 들어, PNH 또는 aHUS)를 치료하기 위한 방법을 포함한다:

[0476] (1) C5에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 및 (i) 상기 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 단편)의 것과 상이한 에피토프에서 C5에 특이적으로 결합하고/하거나 C5에 결합하는 것에 대해 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 단편)과 경쟁하지 않는 하나 이상의 추가의 항원-결합 단백질 (예를 들어, 폴리캡타이드 (예를 들어, 커버신) 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편); 또는

[0477] (2) C5의 상이한 에피토프에 결합하는 2개 이상의 결합 도메인 (예를 들어, 제1 및 제2 결합 도메인)을 포함하는 다중특이적 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편) (예를 들어, 바이파라토프 항-C5 IgG 항체) (여기서, 상기 제1 결합 도메인은 (i) 제2 결합 도메인의 것과 상이한 에피토프에서 C5에 특이적으로 결합하고/하거나 (ii) C5에 결합하는 것에 대해 제2 결합 도메인과 경쟁하지 않는다);

[0478] 상기 단백질은 추가의 치료학적 제제 (예를 들어, 코르티코스테로이드) 및/또는 과정 (예를 들어, 혈액 수혈, 예를 들어, PNH를 앓는 사람 대상체에서)과 연합되어 있다.

[0479] [0089] "치료한다" 또는 "치료하는"은 예를 들어, 발작성 야간 혈색소 요증 (PNH) 또는 비전형적 용혈 요독성 증후군 (aHUS)을 갖는 대상체 또는 PNH 또는 aHUS를 가질 것으로 의심되는 대상체의 치료에서 본 발명의 조합물이 효과적인 C5-관련 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 의미한다. 전형적으로, 상기 조합물은 유효량 또는 치료학적 양 또는 용량 (본원에서 논의된 바와 같이)으로 투여된다.

[0480] [0090] 본 발명의 조합물 또는 이의 성분의 적당한 용량을 선택하는 가이드가 가용하다(문헌참조: 예를 들어, Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Baert *et al.* (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom *et al.* (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon *et al.* (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz *et al.* (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh *et al.* (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky *et al.* (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602).

[0481] [0091] C5-관련 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본 발명의 조합물에서 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 항원-결합 단편 또는 폴리캡타이드)의 유효량 또는 치료학적 유효량은 상기 징후 및/또는 증상의 퇴행 또는 제거를 유도하거나 상기 징후 및/또는 증상의 진행을 억제함에 의해서든 상관 없이 치료받은 대상체 또는 집단에서 질환 또는 장애의 하나 이상의 징후 및/또는 증상 (예를 들어, 보체 활성화와 같은 주요 원인)을 완화 시키기에 충분한 조합물의 양을 언급한다. 투여 용량은 투여받을 대상체의 나이 및 크기, 표적 질환, 병태, 투여 경로 등에 따라 다양할 수 있다. 발명의 구현예에서, 예를 들어, 성인 사람 대상체에서 C5-관련 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 본 발명의 조합물의 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 유효량 또는 치료학적 유효량은 약 0.1 내지 약 100 mg/kg 체중, 예를 들어, 약 5 내지 약 80, 예를 들어, 약 10 내지 약 70, 또는 약 20 내지 약 50 mg/kg 체중의 단일 용량이다. 질환의 중증도에 따라, 치료의 빈도 및 지속시간을 조절할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 조합물에서 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)은 적어도 약 0.1 mg 내지 약 800 mg, 약 1 내지 약 600 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 또는 약 10 내지 약 400 mg의 초기 용량으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 초기 용량을 투여한 후, 상기 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 제2 용량 또는 복수의 후속 용량을 상기 초기 용량과 대략 동일하거나 더 적을 수 있는 양으로 투여할 수 있는데, 상기 후속 용량들은 적어도 1일 내지 3일; 적어도 1주, 적어도 2주; 적어도 3주; 적어도 4주; 적어도 5주; 적어도 6주; 적어도 7주; 적어도 8주; 적

어도 9주; 적어도 10주; 적어도 12주; 또는 적어도 14주로 나눈다.

- [0482] [0092] 발명의 구현예에서, 본 발명의 조합물에서 커버신은 0.57 mg/kg의 제1 용량을 위해 투여되고 이어서 매일 반복적인 유지 용량을 투여하고, 여기서, 초기 반복 용량은 흡혈 용량의 25%이다.
- [0483] [0093] “C5-관련된” 질환 또는 장애는 C5a 및/또는 C5b에 의해 매개되는 염증, 세포 손상 및/또는 세포 사멸에 의해 유발되는 (직접적으로 또는 간접적으로) 질환 또는 장애를 언급한다.
- [0484] [0094] C5-관련 질환 또는 장애는 비전형적 용혈 요독성 증후군 (aHUS)를 포함한다. 본 발명은 치료학적 유효량의 조합물을 대상체에게 투여함에 의해 이를 필요로 하는 대상체에서 (예를 들어, aHUS를 앓고 하나 이상의 상기 징후 또는 증상을 앓는 대상체에서)
 - [0485] · 혈소판 활성화;
 - [0486] · 용혈;
 - [0487] · 예를 들어, 뇌졸중을 유도하는 전신 혈전성 미세혈관병증 (신체 전반에 걸쳐 작은 혈관에서 혈액 응고의 형성);
 - [0488] · 심장 마비;
 - [0489] · 신부전증 (예를 들어, 사망을 유도하는);
 - [0490] · 말단-단계의 신장 질환;
 - [0491] · 영구적 신장 손상;
 - [0492] · 복통;
 - [0493] · 혼동;
 - [0494] · 부종;
 - [0495] · 피로;
 - [0496] · 구역질/구토;
 - [0497] · 설사; 및/또는
 - [0498] · 미세혈관병증 빈혈과 같은, aHUS를 치료 또는 예방하거나 적어도 하나의 징후 또는 증상의 퇴행 또는 제거를 유도하거나 이의 진행을 억제하기 위한 방법을 제공한다.
- [0499] [0095] C5-관련 질환 또는 장애는 발작성 야간혈색소 요증(PNH)을 포함한다. 본 발명은 치료학적 유효량의 조합물을 대상체에게 투여함에 의해 이를 필요로 하는 대상체에서 (예를 들어, aHUS를 앓고 하나 이상의 상기 징후 또는 증상을 앓는 대상체에서)
 - [0500] · 적혈구 세포의 파괴;
 - [0501] · 혈전증 (예를 들어, 심정맥 혈전증 및/또는 폐 색전증);
 - [0502] · 혈관내 용혈 빈혈;
 - [0503] · 뇨의 적색 탈색;
 - [0504] · 빈혈;
 - [0505] · 피로;
 - [0506] · 숨가쁨;
 - [0507] · 심계 항진
 - [0508] · 복통 및/또는
 - [0509] · 연하곤란과 같은, PNH를 치료하거나 예방하기 위한 또는 PNH의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 퇴행 또는 제거를 유도하거나 이의 진행을 억제하기 위한 방법을 제공한다.
- [0510] [0096] C5-관련 질환 또는 장애는 신경계 장애, 신장 장애, 다발성 경화증, 뇌졸중, 길랑 바레 증후군(Guillain

Barre Syndrome), 외상성 뇌 손상, 파킨슨 질환, 부적절하거나 바람직하지 못한 보체 활성화의 장애, 혈액투석 합병증, 초급성 동종이식 거부, 이종이식 거부, IL-2 치료요법 동안 인터루킨-2 유도된 독성, 염증성 장애, 자가면역질환의 염증, 크론 질환, 성인 호흡 곤란 증후군, 화상 또는 동상을 비롯한 열손상, 허혈후 재관류 병태, 심근경색, 모세혈관 누출 증후군, 비만, 당뇨병, 알츠하이머 질환, 조현병, 뇌졸중, 간질, 죽상동맥경화증, 혈관염, 수포성 유사천포창, C3 사구체병증, 막증식성 사구체신염, 별론 혈관성형술에 의해 유발된 보체 활성화, 심폐 우회술 또는 신장 우회술에서의 펌프후 증후군, 혈액투석에 의해 유발되는 보체 활성화, 신장 허혈, 대동맥류 재구성 후 장간막 동맥 재관류, 감염성 질병 또는 패혈증, 면역 복합체 장애 및 자가면역질환, 당뇨병성 신장병증, 알포트 증후군, 진행성 신부전, 단백뇨성 신장병, 신장 허혈-재관류 손상, 홍반성 신염, 사구체병증, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 낭창 (SLE), SLE 신염, 막증식성 신염, 용혈성 빈혈, 시신경척수염, 신장 이식, 유전성 CD59 결핍증, 건선 및 중증 근무력증을 포함한다. 본 발명은 치료학적 유효량의 본 발명의 조합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함에 의해 이전의 임의의 C5-관련 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법을 포함한다.

- [0511] [0097] 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 조합물은 폐 질환 및 장애 예컨대 호흡곤란, 객혈, ARDS, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 기종, 폐색전 및 폐경색, 폐렴, 섬유조직발생 먼지 질환(fibrogenic dust diseases), 불활성 먼지 및 미네랄 (예컨대, 규소, 석탄 가루, 베릴륨 및 석면)로 인한 손상, 폐섬유증, 유기 먼지 질환, (자극성 기체 및 화학물질, 예컨대, 염소, 포스겐, 이산화황, 황화수소, 이산화질소, 암모니아 및 염산으로 인한) 화학적 손상, 연해, 열손상 (예컨대, 화상, 동상), 천식, 알레르기, 기관지협착, 과민성 폐렴, 기생충 질환, 굿파스처 증후군, 폐혈관염, 유전성 혈관부종 및 면역 복합체 관련 염증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 C5-관련 질병 또는 장애의 적어도 하나의 증상 또는 징후를 치료 또는 예방하는데 유용하다. 본 발명은 치료학적 유효량의 본 발명의 조합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함에 의해 이전의 임의의 C5-관련 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 방법을 포함한다.
- [0512] [0098] C5-관련 질환 또는 장애인 안구 질환은 예를 들어 노인성 황반 변성 (AMD), 당뇨병성 황반 부종 (DME), 당뇨병성 망막증, 안구 혈관형성 (맥락막, 각막 또는 망막 조직에 발생하는 안구 혈관신생), 지도모양위축증 (GA), 포도막염 및 시신경척수염을 포함한다. 본 발명은 치료학적 유효량의 조합물을 대상체에게 투여함에 의해 이를 필요로 하는 대상체에서 (예를 들어, 안구 질환을 앓고 상기 징후 또는 증상의 하나 이상을 앓는 대상체에서)
- [0513] · 증가된 비율의 시력 상실;
- [0514] · 눈에서 드루젠(예를 들어, 임의의 AMD를 갖는 대상체의);
- [0515] · 시력 상실;
- [0516] · 중추 시력의 점진적 상실(예를 들어, 비-삼출성 황반 변성을 갖는 대상체에서);
- [0517] · 시각 뒤틀림;
- [0518] · 낮은 광 수준에 적응 어려움;
- [0519] · 비뚤어진 중추 시력;
- [0520] · 중추 및/또는 전체 시력의 흐릿함;
- [0521] · 눈 색소 변화;
- [0522] · 뒤틀린 시력 (예를 들어, 직선 격자 무늬가 파동형으로 나타나고 격자 무늬의 일부가 공백으로 나타날 수 있다);
- [0523] · 삼출성 변화(예를 들어, 눈에서 출혈, 경성삼출물, 망막하/서브-RPE/망막내 유체);
- [0524] · 밝은 광으로의 노출 후 시력 기능의 느린 회복(예를 들어, 광스트레스 시험에서 결정된 바와 같이);
- [0525] · 초기 및/또는 지도모양위축증;
- [0526] · 급격히 감소하는 시력 (예를 들어, 2개 수준 이상, 예를 들어, 20/20 내지 20/80);
- [0527] · 우선적 초시력 시야측정 변화(예를 들어, 습윤 AMD를 갖는 대상체에서);
- [0528] · 흐린 시력;

- [0529] · 시력 상실의 신속 개시(예를 들어, 삼출성 황반 변성을 갖는 대상체에서 비정상적 혈관의 누출 및 출혈에 의해 유발되는);
- [0530] · 중추 압점(시야의 그늘 또는 상실된 영역);
- [0531] · 색 식별 곤란(예를 들어, 특히 다른 어두운 색으로부터의 어두운 색 및/또는 다른 밝은 색으로부터 밝은 색);
- [0532] · 대비 민감성 상실; 및/또는
- [0533] · 암슬러 격자 무늬에서 곡선 모양의 직선과 같은 안구 질환을 치료하거나 예방하기 위한 또는 안구 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 퇴행 또는 제거를 유도하거나 이의 진행을 억제하기 위한 방법을 제공한다.
- [0534] [0099] 또한, 본 발명의 치료학적 유효량의 조합물을 C5-관련 질환 또는 장애, 예를 들어, aHUS, PNH 또는 황반 변성이 생길 위험이 있는 대상체, 예를 들어, 50세 이상의 대상체, 황반 변성의 가족력이 있는 대상체, 흡연자 및 비만, 높은 콜레스테롤, 심혈관 질환, 또는 건강하지 못한 식습관이 있는 대상체에게 예방적으로 투여하는 것도 본원에서 고려된다.
- [0535] **조합 치료요법**
- [0536] [00100] 본 발명은 C5에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 및 (i) 상기 제1 항원-결합 단백질의 것과 상이한 에피토프에서 C5에 특이적으로 결합하고/하거나 (ii) C5에 결합하는 것에 대해 제1 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 단편)과 경쟁하지 않는 하나 이상의 추가의 항원-결합 단백질 (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)(예를 들어, H4H12166P 및 H4H12161P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 또는 H4H12177P2 중 하나)을 포함하는 조합물을 제공한다. 상기 조합물은 추가로 하나 이상의 추가의 치료학적 제제 및/또는 하나 이상의 치료학적 방법을 포함할 수 있다. 예를 들어, 추가의 치료학적 제제는 본 발명의 조합물의 하나 이상의 성분들과 단일 조성물로 제형화될 수 있거나 성분들 중 하나 또는 둘다로부터 별도로 제형화될 수 있다. 본 발명은 임의로 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와 함께, 치료학적 유효량의 조합물을 대상체에게 투여함에 의해 이를 필요로 하는 대상체에서 C5-관련 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 또는 상기 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상 또는 징후를 치료하거나 개선하기 위한 방법을 제공한다.
- [0537] [00101] 본 발명의 구현예에서, 추가의 치료학적 제제는 자체가 조합물 중에 제1 또는 제2/추가항체 또는 단편이 아닌 또 다른 항-C5 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 이는 예를 들어, 국제 PCT 특허 출원 번호 PCT/US2017/037226에 제시된 바와 같은 H2M11683N; H2M11686N; H4H12159P; H4H12163P; H4H12164P; H4H12166P2; H4H12166P3; H4H12166P4; H4H12166P5; H4H12166P6; H4H12166P7; H4H12166P8; H4H12166P9; H4H12166P10; H4H12167P; H4H12168P; H4H12169P; H4H12176P2; H4H12177P2; H4H12183P2; H2M11682N; H2M11684N; H2M11694N; 및 H2M11695N으로부터 선택되는 하나 이상의 항체 또는 이의 항원 결합 단편 (또는 이의 변이체; 또는 이전의 항체의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 면역글로불린; 및 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 면역글로불린을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편과 같은 항원-결합 단백질) (이는 조합물 중에 제1 또는 제2/추가항체 또는 항원-결합 단편이 아니다).
- [0538] [00102] 상기 추가의 치료학적 제제는 예를 들어, 철, 항흉선세포성 글로불린, 성장 인자, 항-응고제 (예를 들어, 와파린, 아스피린, 헤파린, 페닌딘, 폰다파리녹스, 이드라파리녹스, 및 트롬빈 억제제, 예를 들어, 아가트로반, 레피루딘, 비발리루딘, 또는 다비가트란) 항-염증성 약물(예를 들어, 코르티코스테로이드, 및 비-스테로이드성 항-염증성 약물), 항고혈압(예를 들어, 안지오텐신 전환 효소 억제제), 면역억제제(예를 들어, 빈크리스틴, 사이클로스포린 A, 또는 메토트렉세이트), 섬유소용해제 (예를 들어, 안코드, ε-아미노카프론산, 항플라스민-a1, 프로스타사이클린, 및 데피브로티드), 지질 저하제, 예를 들어, 하이드록시메틸글루타릴 CoA 리덕타제의 억제제(예를 들어, 아토르바스타틴), 항-CD20 제제, 예를 들어, 리툽시맙, 항-TNF α 제제, 예를 들어, 인플릭시맙, 항-발작제(예를 들어, 황산마그네슘), C3 억제제, 항-혈전제, 아바코판(CCX168; CAS#: 1346623-17-3), 라불리주맙 또는 지무라 (아바신카프타드 페글; CAS # 1491144-00-3)을 포함한다.
- [0539] [00103] 발명의 구현예에서, 추가의 치료학적 제제는 C5의 활성화; 또는 C5의 C5a 및 C5b로의 절단; 또는 C5 발현을 억제하는 제제이다. 발명의 구현예에서, 추가의 치료학적 제제는 C5 RNAi 분자 또는 C5에 결합하는 폴리펩타이드, 예를 들어, 모노클로날 항체 또는 펩타이드 (예를 들어, 사이클릭 펩타이드)이다.
- [0540] [00104] 항-C5 항체 또는 항원-결합 단편 또는 폴리펩타이드와 연합하여 대상체에게 투여되는 추가의 치료학적

제제는 발명의 구현예에서 의사 처방 참고집, 예를 들어, 의사 처방 참고집 2003(문헌참조: Thomson Healthcare; 57th edition (Nov. 1, 2002))에 따라 대상체에게 투여된다.

[0541] [00105] 추가의 치료학적 제제는 본 발명의 조합물의 성분과 순차적으로 또는 이와 동시에 대상체에게 투여될 수 있다. “동시” 투여는 동일한 치료 기간 동안에 투여되는 단일의 공동 제형 또는 별도의 제형에서 2개 이상의 물질의 투여 (예를 들어, 주사)를 언급한다. “순차적” 투여는 별도의 치료 기간 (실질적으로 시간에 의해 분리된) 동안에 2개 이상의 물질의 투여를 언급한다. 예를 들어, 제1 성분은 제2 성분 “전에” 순차적 투여 용법으로 투여되는 것으로 간주될 수 있고, 여기서, 제1 성분은 제2 성분의 투여 1주 전, 72시간 전, 60시간 전, 48시간 전, 36시간 전, 24시간 전, 12시간 전, 6시간 전, 5시간 전, 4시간 전, 3시간 전, 2시간 전, 1시간 전, 30분 전에 투여된다. 다른 구현예에서, 상기 추가의 치료적 활성 성분(들)은 본 발명의 항-C5 항체를 투여한 후에 대상체에게 투여할 수 있다.

[0542] [00106] 발명의 구현예에서, 대상체는 예를 들어, C5-관련 질환 또는 장애, 예를 들어, PNS 또는 aHUS, 예를 들어, 투석, 혈액 또는 혈장 수혈 또는 교환 및/또는 골수/줄기 세포 이식 (BMT/SCT)의 치료에 지시된 치료학적 과정에 따라 투여받는다.

[0543] [00107] 본 발명은 예를 들어, 본원에서 논의된 바와 같이 C5-관련 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위해 상기 단백질을 사용하는 방법 뿐만 아니라 예를 들어, 본원에 논의된 바와 같은 (예를 들어, 억제학적 조성물 또는 이의 키트) 추가의 치료학적 제제와 연합하여 본원에 논의된 바와 같은 다중특이적 또는 다중 파라토프 항원-결합 단백질을 포함한다.

[0544] 키트

[0545] [00108] 본 발명은 임의로 예를 들어, 본원에 논의된 바와 같은 하나 이상의 추가의 치료학적 제제와 연합된 본 발명의 조합물의 하나 이상의 성분(예를 들어, H4H12166P 및 H4H12161P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12176P2 또는 H4H12177P2 중 하나)을 포함하는 키트를 제공한다. 발명의 구현예에서, 키트는 하나의 장치 (예를 들어, 미리 충전된 주사기) 또는 컨테이너 (예를 들어, 멸균 유리 또는 플라스틱 바이알)에 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편) 또는 이의 억제학적 조성물 및 또 다른 장치 (예를 들어, 미리 충전된 주사기) 또는 컨테이너 (예를 들어, 멸균 유리 또는 플라스틱 바이알)에 본 발명의 다른 항-C5 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 항원-결합 단편) 또는 이의 억제학적 조성물을 포함한다.

[0546] [00109] 또 다른 구현예에서, 키트는 단일의 공동의 컨테이너 또는 장치에 2개 이상의 항-C5 항원-결합 단백질을 (예를 들어, 항체 또는 항원-결합 단편) 또는 이의 억제학적 조성물을 포함하는, 본 발명의 조합물을 포함한다.

[0547] [00110] 키트가 대상체에게 비경구 투여를 위한 억제학적 조성물을 포함하는 경우, 키트는 상기 투여를 수행하기 위한 장치를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 상기 논의된 바와 같이 하나 이상의 피하 바늘 또는 다른 주사 장치를 포함할 수 있다. 따라서, 주사 장치 및 본 발명의 하나 이상의 항-C5 항원-결합 단백질 (예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)을 포함하고, 예를 들어, 여기서, 상기 주사 장치는 항체 또는 단편을 포함하거나 상기 항체 또는 단편은 별도의 용기에 있다.

[0548] [00111] 키트는 키트 내 억제학적 조성물 및 투여 형태에 관한 정보를 포함하는 팩키지 삽입물을 포함할 수 있다. 일반적으로, 상기 정보는 환자/대상체 및 담당자가 봉입된 억제학적 조성물 및 투여 형태를 효과적으로 및 안전하게 사용하도록 도와준다. 예를 들어, 본 발명의 조합물에 관한 하기의 정보는 삽입물에 공급될 수 있다: 약동학, 약력학, 임상 연구, 효능 파라미터, 징후 및 용법, 사용금지 사유, 경고, 주의사항, 부작용, 과다복용, 적당한 용량 및 투여, 공급 방법, 적당한 저장 조건, 참조, 제조사/분배사 정보 및 환자 정보.

[0549] [00112] 본 발명은 본 발명의 조합물을 포함하는 키트를 제조하기 위한 방법을 포함한다. 상기 방법은 제1 항-C5 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 항원-결합 단편)을 하나 이상의 상기 추가의 항원-결합 단백질 (예를 들어, 폴리클로날, 항체 또는 항원-결합 단편)을 키트에 동시-팩키징하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 임의로 하나 이상의 추가의 치료학적 제제 및/또는 다른 재료를 키트에 포함시키는 단계를 포함한다.

[0550] 실시예

[0551] [00113] 하기의 실시예는 제조 방법 및 발명의 상기 방법 및 조성물의 사용의 완전한 개시 및 기재를 당업자에게 제공하기 위해 제시되고, 발명자가 이들의 발명에 관한 것의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 사용되는 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 확실히 정확하게 하기 위해 노력하였지만 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야만 한다. 달리 지시하지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨

온도이고, 실온은 약 25℃이며, 압력은 대기압 또는 대기압 부근이다. 본원에 제시된 임의의 항체 조합물 또는 다중특이적 항체는 본 발명의 일부를 형성한다.

[0552] [00114] **실시예 1: 단일이 아니고 이중의 항 C5 mAb 치료는 대체 보체 경로 활성화의 완전한 억제를 성취한다.**

[0553] [00115] 개별적으로 또는 다른 제제와 조합하여 그리고 용혈을 억제하기 위한 다양한 조건하에서 다양한 항-C5 항체의 능력을 조사하였다.

[0554] **재료 및 방법**

[0555] [00116] 대체 경로 용혈 검정. 대체 경로 용혈 검정은 토끼 적혈구 세포 (RbRBC)의 용해를 차단하는 항-C5 mAb의 능력을 평가하기 위한 보체 활성화의 척도로서 사용하였다. 막 공격 복합체에 의한 토끼 적혈구 세포의 용해는 이에 의해 보체 활성화가 실험적으로 측정되는 검정의 기본이다.

[0556] [00117] 원하는 수의 RbRBC는 GVB-Mg²⁺/EGTA 완충액에서 세척하고 2x10⁸ 세포/ml로 재현탁시켰다. 단일 항-C5 mAb 또는 항-C5 mAb의 조합물의 효능을 시험하기 위해, 정상 사람 혈청은 GVB-Mg²⁺/EGTA 완충액 중에서 50-96%로 희석시켜 RBC에 첨가되는 경우 25-48%의 최종 농도를 성취하였다. 환자 96 웰 플레이트를 사용하여 용혈 활성을 측정하였다. 총 100ul의 RbRBC (2x10⁸ 세포/ml)를 37℃에서 96-웰 플레이트에 분주하고 이어서 100ul의 희석된 혈청을 첨가하였다. 세포는 약하게 혼합하고 30 내지 120분동안 37℃에서 항온처리하였다. 상기 항온처리 시간 이후, 세포들을 4℃에서 1250xg로 원심분리하여 회전하강시켰다. 총 100 ul의 상청액을 새로운 96 평저 플레이트로 옮긴 후 스펙트라맥스 마이크로플레이트 판독기 상에서 412 nm에서 판독하였다. 용혈의 퍼센트 계산은 하기된 바와 같이 수행하였다.

[0557] [00118] 하기의 수학적식을 사용함에 의해 용혈의 퍼센트를 흡광도 값과 함께 계산하였다:

$$\% \text{용혈} = 100 \times \frac{(\text{실험적 세포 용해} - \text{기본 세포 용해})}{(\text{최대 세포 용해} - \text{기본 세포 용해})}$$

[0558]

[0559] [00119] 상기 수학적식에서, “기본 세포 용해”는 혈청만을 함유하지 않은 GVB-Mg2+/EGTA 완충액 중에서 항온처리된 세포로부터 A412 nm에서의 OD이다. “최대 세포 용해”는 물로 처리된 세포에 있어서 A412 nm에서의 OD이다. 용해의 최대 억제는 상부 값의 퍼센트로서 표현되는 곡선에서 하부 및 상부 값 간의 차이로서 계산하였다. 데이터는 평균 ± 평균의 표준 오차로서 나타낸다.

[0560] [00120] 시험된 항-C5 모노클로날 항체. 12개 항-C5-mAb의 패넬을 시험하였고, 이는 H4H12166P, H4H12170P, H4H12171P, H4H12175P, H4H12177P2, H4H12176P2, H4H12161P, H4H12183P2, H4H12159P, H4H12164P, H4H12167P, 및 H4H12163P를 포함한다. Fab 버전의 H4H12170P는 또한 상기 검정에서 평가하였다.

[0561] **결과**

[0562] [00121] **다른 항-C5 mAb와 조합된 H4H12166P는 대체 경로 활성화를 통해 RbRBC의 용혈을 차단한다.** 도 1a 및 표 2A에 나타난 바와 같이, 25% NHS (정상 사람 혈청)의 표준 검정 조건 및 30분 항온처리 시간 하에, 모든 단일 mAb 치료는 AP 용혈의 약 80% 억제 (또는 미만)에서 정제되었다. H4H12166P와 1:1의 몰비로 사용되는 경우, 그러나 모든 콤보는 AP 용혈을 필수적으로 제로로 하강 차단하였다(도 2b 및 표 2B).

[0563] [표 2A]

단일 항체의 존재하에 적혈구 세포 용해.

항체	% 용해의 최대 억제
H4H12166P	81.25
H4H12170P	88.66
H4H12161P	59.24
H4H12171P	36.63
H4H12175P	77.83
H4H12176P2	62.80
H4H12177P2	76.21

[0564]

[0565] [표 2B]

항체 조합물의 존재하에 적혈구 세포 용해.

항체 조합물	% 용해의 최대 억제
H4H12166P + H4H12170P	97.59
H4H12166P + H4H12161P	98.11
H4H12166P + H4H12171P	98.16
H4H12166P + H4H12175P	98.10
H4H12166P + H4H12176P2	97.29
H4H12166P + H4H12177P2	98.14

[0566]

[0567] [00122] 조합물 항-C5 mAb를 사용한 억제제는 고혈청 농도 또는 보다 긴 항온처리 시간에서 지속한다. 항온처리 시간의 30분에서 120분으로의 증가 (도 2a 및 표 3A) 또는 혈청 농도의 25%에서 48%로의 증가 (120분 항온처리) (도 2b 및 표 3B) 둘다는 단일 mAb에 의한 억제 효능을 유의적으로 감소시켰다. 그러나, H4H12161P와 조합된 4H12166P는 여전히 보다 높은 혈청 농도 또는 보다 긴 항온처리 시간에도 불구하고 AP 용혈을 완전히 차단시킬 수 있어 차단이 강력하고 완전함을 입증한다.

[0568] [표 3A]

30 또는 120 분 동안 항온처리된 항체의 존재하에 적혈구 세포 용해.

항체	%	
	용해의 최대 억제	
	30 min	120 min
H4H12166P	82.79	57.21
H4H12161P	59.24	43.55
H4H12166P + H4H12161P	98.11	98.05

[0569]

[0570] [표 3B]

항체 및 25 또는 48% 혈청의 존재하에 적혈구 세포 용해.

항체	%	
	용해의 최대 억제	
	25% NHS	48% NHS
	120 min	120 min
H4H12166P	57.21	30.00
H4H12161P	43.55	17.37
H4H12166P + H4H12161P	98.05	96.26

[0571]

[0572] [00123] 콤보 효과는 또한 단지 *mAb* 뿐만 아니라 *Fab*를 사용하여 관찰되었고 또한 H4H12166P에 의존하지 않지만 상이한 에피토프 빈 (bin)으로부터 *mAb*의 조합물을 요구한다. H4H12166P와 2:1의 몰비로 사용되는 경우, H4H12170P의 Fab 버전은 또한 30분 및 120분 항온처리 시간 둘다에서 완전한 차단을 성취하였다(도 3 및 표 4). 이어서, H4H12166P가 관찰된 조합물 효과를 위해 요구되는지를 시험하였다. 도 4 및 표 5에 나타난 바와 같이, 항체, H4H12176P2 및 H4H12177P2의 상이한 조합물은 또한 조합 효과를 보여주는 대체 경로를 통한 RbRBC 용혈의 완전한 차단을 제공하였고 H4H12166P와는 무관하였다. 그러나, 도 5에 나타난 바와 같이, 용혈의 최대 억제는 동일한 에피토프 빈(bins)으로부터 조합물 *mAb* (H4H12170P + H4H12159P, H4H12175P + H4H12177P2, H4H12176P2 + H4H12164P, H4H12167P + H4H12163P)를 시험하는 경우 관찰되지 않았고 이는 상이한 결합 부위가 상기 관찰된 효과를 위해 요구됨을 입증한다.

[0573] [표 4]

H4H12166P 과 2:1 의 물비로 사용되는 경우 H4H12170P 의 Fab 버전의 존재하에 적혈구 세포 용해.

항체	% 용해의 최대 억제	
	30 min	120 min
H4H12166P	65.88	42.31
H4H12170P	76.42	36.19
H4H12166P 8 + H4H12170P	98.14	98.10

[0574]

[0575] [표 5]

H4H12176P2 및/또는 H4H12177P2 의 존재하에 적혈구 세포 용해

항체	% 용해의 최대 억제
H4H12176P2	61.88
H4H12177P2	75.12
H4H12176P2 + H4H12177P2	98.05

[0576]

[00124] C3의 첨가는 조합물 단일 항-C5의 차단 효과를 감소시켰지만 조합물 mAb의 효과는 감소시키지 않았다. H4H12166P 또는 H4H12161P mAb를 사용한 1 μ M 농도에서, 잉여 사람 C3 단백질의 첨가는 단일 조건에서는 AP 활성의 부분적 회수를 유도하였지만 조합물 mAb 조건에서는 그렇지 않았고, 이는 C3의 첨가가 단일의 항-C5 mAb의 효과를 증가하지만 항-C5 mAb의 조합물의 효과는 증가하지 못했다(도 6).

[00125] 조합물 항-C5 mAb를 사용한 억제는 단일 항-C5 mAb와 비교하여 C5a 생성의 보다 많은 억제를 유발하지 않는다. 도 7에 나타난 바와 같이, C5a 생성에 대한 차단 효과는 단일(H4H12166P 또는 H4H12161P) 항-C5 mAb와 조합물 항-C5 mAb (H4H12166P + H4H12161P)간에 상이한 것으로 나타나지 않는다.

[0579] 실시예 2: C5 이특이적 항체는 항-C5 mAb의 조합물과 유사하게 대체 보체 경로 활성화의 완전한 억제를 성취한다

[0580] 대체 경로 용혈 검정은 토끼 적혈구 세포 (RbRBC)의 용해를 차단하는 항-C5 mAb의 능력을 평가하기 위한 보체 활성화의 척도로서 사용하였다. 막 공격 복합체에 의한 토끼 적혈구 세포의 용해는 이에 의해 보체 활성화가 실험적으로 측정되는 검정의 기본이다.

[0581] 목적하는 수의 RbRBC를 GVB-Mg²⁺/EGTA 완충액 중에서 세척하였고 2x10⁸ 세포/ml로 재현탁시켰다. 단일 항-C5 mAb 또는 항-C5 mAb의 조합물의 효능을 시험하기 위해, 정상 사람 혈청은 GVB-Mg²⁺/EGTA 완충액 중에서 50-96%로 희석시켜 RBC에 첨가되는 경우 25-48%의 최종 농도를 성취하였다. 환자 96 웰 플레이트를 사용하여 용혈 활성을 측정하였다. 총 100u1의 RbRBC (2 x 10⁸ 세포/ml)를 37℃에서 96-웰 플레이트에 분주하고 이어서 100u1의 희석된 혈청을 첨가하였다. 세포는 약하게 혼합하고 30 내지 120분동안 37℃에서 항온처리하였다. 상기 항온배양 시간 이후, 세포들을 4℃에서 1250xg로 원심분리하여 회전 하강시켰다. 총 100 u1의 상청액을 새로운 96 평저 플

레이트로 옮긴 후 스펙트라맥스 마이크로플레이트 판독기 상에서 412 nm에서 판독하였다. 용혈의 퍼센트 계산은 하기된 바와 같이 수행하였다.

[0582] 하기의 수학적식을 사용함에 의해 용혈의 퍼센트를 흡광도 값과 함께 계산하였다:

$$\% \text{용혈} = 100 \times \frac{(\text{실험적 세포 용해} - \text{기본 세포 용해})}{(\text{최대 세포 용해} - \text{기본 세포 용해})}$$

[0583]

[0584] 상기 수학적식에서, “기본 세포 용해”는 혈청만을 함유하지 않은 GVB-Mg2+/EGTA 완충액 중에서 항온처리된 세포로부터 A_{412nm} 에서의 OD이다. “최대 세포 용해”는 물로 처리된 세포에 있어서 A_{412nm} 에서의 OD이다. 용해의 최대 억제제는 상부 값의 퍼센트로서 표현되는 곡선에서 하부 및 상부 값 간의 차이로서 계산하였다. 데이터는 평균 $\pm$ 평균의 표준 오차로 나타낸다.

[0585] mAb/C5의 물비를 조사하기 위한 실험을 위해, 고정된 농도의 125 또는 145 nM의 C5 (제조원(CompTech Inc.)으로부터 구입)를 C5-결핍 정상 사람 혈청 (제조원 (CompTech Inc.)으로부터 구입함)에 첨가하고 대체 경로 용혈 검정에서 시험하기 전에 다양한 농도의 항체에 대해 적정하였다.

[0586] 시험된 항-C5 모노클로날 항체:

[0587] · H412176P2

[0588] · H412177P2

[0589] · H412176P2 및 H412177P2로부터 제조된 이특이적 항체 (“H412176P2xH412177P2”)

[0590] C5 이특이적 항체인 H412176P2xH412177P2는 대체 경로 활성화를 통해 RbRBC의 용혈을 완전히 차단하였다. 도 8 및 표 6에 나타난 바와 같이, 25% NHS 및 30분 항온처리 시간의 표준 검정 조건하에서, H412176P2 또는 H412177P2의 단일 mAb 처리는 AP 용혈의 부분적 억제를 유도하였다. 1:1의 물비로 사용되는 경우, 그러나 H412176P2 + H412177P2의 조합물은 AP 용혈을 필수적으로 제로로 하강 차단하였다. H412176P2 및 H412177P2의 중쇄 및 경쇄 Ig 쇄로부터 제조된 이특이적 항체인 H412176P2xH412177P2는 또한 mAb의 조합물과 유사하게 AP 용혈의 완전한 억제를 보여주었다.

[0591] [표 6]

용해 억제 퍼센트

ABPID	% 용해의 최대 억제
H4H12176P2	27.45
H4H12177P2	42.65
H4H12176P2 + H4H12177P2	98.10
H412176P2xH412177P2	98.06

[0592]

[0593] 거의 물 당량의 항체 또는 C5-이특이적 항체의 조합물은 대체 경로 활성화를 통해 RbRBC의 용혈을 완전히 차단 시키기에 충분하다. 도 9에 나타난 바와 같이, 조합물 mAb (H412176P2 + H412177P2) 또는 C5 이특이적 항체 (H412176P2xH412177P2)의 약 1.29의 mAb/C5 비율은 제로에 근접하게 용혈을 차단하였다. 상기 비율 또는 이 보다 높은 비율에서 개별 mAb는 단지 부분적 억제를 제공하였다. H412176P2xH412177P2를 사용한 추가의 실험은 1.0 내지 1.5의 mAb/C5 비율이 대체 경로 용혈 검정을 완전히 차단하였다(도 10a 및 10b).

[0594] 실시예 3: 다중-각도 레이저 광 산란(A4F-MALLS)에 커플링된 비대칭 유동 펄드-유동 분획화에 의한 hC5와 항-hC5 모노클로날 항체 (mAb) 간에 형성된 시험관내 복합체의 크기 분석

[0595] A4F-MALLS 시스템은 자외선 (UV) 다이오드 어레이 검출기, Wyatt Technology Dawn HELEOS® II 레이저 광 산란

기구(LS), 및 Optilab® T-rEX 차등 굴절측정 (RI) 검출기가 장착된 Agilent 1200 시리즈 HPLC 시스템에 커플링된 Eclipse™ 3+ A4F 분리 시스템으로 구성된다. 검출기는 하기의 순서로 일렬로 연결하였다: UV-LS-RI. LS 및 RI 검출기는 제조원 (Wyatt Technology)에 의해 제공된 지침에 따라 보정하였다.

[0596] 한정된 양의 항-hC5 mAb는 각각 사람 보체 C5 (hC5; EMD Millipore)와 조합하고 1X DPBS, pH 7.4에 희석시켜 표 7에 열거된 최종 물비를 수득하였다. 모든 샘플은 2시간 동안 주위 온도에서 항온처리하고 W350 스페이서 포일 (350 μm 스페이서 두께, 2.2 cm 스페이서 너비)이 피팅되고 10 kDa MWC0 Nadir 재생된 셀룰로스 막을 사용하는 Eclipse™ 짧은 채널로 주사 전에 4° C에서 여과되지 않은 상태로 유지하였다. 채널은 각각의 샘플의 주사 전에 이동상 완충액 (10 mM 인산나트륨, 500 mM 염화나트륨, pH 7.0 ± 0.1)으로 예비-평형화시켰다. 소 혈청 알부민(BSA; 2 mg/mL; 10 μg의 샘플 부하)를 별도로 주사하고 시스템 적합성 대조군으로서 포함시켰다.

[0597] 분획화 방법은 4개의 단계로 이루어졌다: 주사, 포커싱, 용출 및 채널 “세척 제거” 단계. A4F-MALLS 이동상 완충액(10 mM 인산나트륨, 500 mM 염화나트륨, pH 7.0 ± 0.1)은 분획 방법 전반에 걸쳐 사용하였다. 각각의 샘플 (7 μg의 총 단백질 부하)은 1분 동안 0.2mL/분의 유속으로 주사하고 이어서 1.5mL/min의 포커스 유속으로 2분동안 포커싱하였다. 샘플은 1.0mL/min의 채널 유속 및 45분동안 3.0 mL/min에서 0 mL/min으로의 선형 농도구배 교차 유동으로 용출시켰다. 최종적으로, 교차 유동은 추가로 5분동안 0mL/min에서 유지시켜 채널을 세척하였다. BSA는 동일한 파라미터 세팅을 사용하여 분획화하였다.

[0598] [표 7]

샘플 제조를 위한 각각의 성분의 농도

샘플	mAb1:mAb2:hC5 몰비 (μM: μM: μM)	도면	표
H4H12166P:hC5	1:1	11	9
H4H12166P: H4H12175P:hC5	0.5:0.5:1	12	10
H4H12166P: H4H12177P2:hC5	0.5:0.5:1	12	10
H4H12166P: H4H12161P:hC5	0.5:0.5:1	13	10
H4H12166P: H4H12176P2:hC5	0.5:0.5:1	13	10
H4H12176P2: H4H12177P2:hC5	0.5:0.5:1	13	10
H4H12166P: H4H12170P:hC5	0.5:0.5:1	14	10
H4H12166P: H4H12171P:hC5	0.5:0.5:1	15	10
H4H12176P2xH4H12177P2 이특이적 Ab:hC5	3:1	16	11
H4H12176P2xH4H12177P2 이특이적 Ab:hC5	1:1	16	11
H4H12176P2xH4H12177P2 이특이적 Ab:hC5	1:3	16	11

[0599]

[0600] A4F-MALLS 데이터 분석. 데이터는 ASTRA V 소프트웨어 (버전 5.3.4.14, Wyatt Technology)를 사용하여 분석하였다. 데이터는 잉여 산란광을 용질 농도 및 중량-평균 몰 질량, Mw에 관련시키는 수학적식에 피팅하였다(문헌참조: Kendrick BS, Kerwin BA, Chang BS, Philo JS. (2001). Anal Biochem. 299(2), 136- 46, “Online Size-Exclusion High-Performance Liquid Chromatography Light Scattering and Differential Refractometry Methods to Determine Degree of Polymer Conjugation to Proteins and Protein-Protein or Protein-Ligand Association States” ; Wyatt, PJ. (1993) Anal. Chim. Acta 272(1), 1-40, “Light Scattering and the Absolute Characterization of Macromolecules”):

[0601] [수학식 1]

$$\frac{K * c}{R(\theta, c)} = \frac{1}{MwP(\theta)} + 2A_2c$$

[0602]

[0603] 여기서, c는 용질 농도이고, R(θ, c)은 산란 각 및 농도의 함수로서 용질로부터의 파잉 랄리프 (Raleigh) 비율

이고, Mw는 몰 질량이고, $P(\Theta)$ 는 산란광의 각도 의존성 (< 50 nm의 선회 반경을 갖는 입자에 대해 ~1)을 기재하고, A_2 는 삼투압의 확장에서 제2 바이러스 계수 (이것은 측정이 희석 용액에 대해서 수행되기 때문에 무시될 수 있다)이고 K^* 은 수학식 2에 의해 정의된다:

[0604] 수학식 2:

$$K^* = \frac{4\pi^2 n_0^2}{N_A \lambda_0^4} \left(\frac{dn}{dc} \right)^2$$

[0605] 여기서, n_0 은 용매 굴절 지수를 나타내고, N_A 는 아보가드로 수이고, λ_0 은 진공에서 입사광의 파장이고, dn/dc 는 용질에 대한 특정 굴절 지수 증분을 나타낸다.

[0607] 광 산란 검출기, 상호-검출기 지연 용적 및 밴드 확대 조건에 대한 정규화 계수는 사용되는 A4F-MALLS 조건에 대해 수거된 BSA 크로마토그램으로부터 계산하였다. 이들 값은 이들 조건을 보정하기 위해 모든 다른 샘플에 대해 수거된 데이터 파일에 적용하였다.

[0608] dn/dc 값 및 215nm에서 흡광 계수 (당화에 대해 보정된)는 실험적으로 아스트라 소프트웨어로 제공된 단백질 접합체 분석을 사용하여 결정하였다. 보정된 흡광 계수 및/또는 dn/dc 값을 사용하여 모든 단백질-단백질 복합체 샘플을 분석하였다. BSA 단량체의 몰 질량은 데이터 수거 (시스템 적합성 점검) 동안에 광 산란 및 차등 굴절 지수 검출기의 보정 상수를 평가하는 작용을 하였다. UV 및 RI 검출기로부터 결정된 BSA의 평균 몰 질량의 상대적 표준 편차는 ≤5.0%이었다.

[0609] A4F-MALLS를 사용하여 항-hC5 항체 및 hC5 간에 형성된 복합체의 상대적 크기 분포를 평가하였다. 이들의 예측된 화학양론과 함께 잠재적 mAb:hC5 복합체의 이론적 몰 질량은 표 8에 제공된다.

[0610] 항-hC5 mAb 조합물의 초기 스크리닝은 hC5와 형성된 복합체의 크기 분포에서의 차이를 강조한다. 2차 mAb의 부재하에, H4H12166P는 등몰양으로 혼합되는 경우 hC5와 정규 1:1 및 1:2의 복합체를 형성하였다(도 11, 표 9). 전체적으로, 조사된 모든 mAb 조합물은 hC5와 이중 복합체를 형성하는 능력을 나타냈고 대부분의 조합물은 시험된 조건하에서 2:2 mAb:hC5 이중 복합체와 일치하는 보다 작은 별개의 종을 선호한다(피크 1, 도 12 및 13; 표 10). 최소량의 보다 큰 개별 복합체는 또한 이들 샘플에서 검출될 수 있지만 (피크 2), 매우 큰 이중성의 연장된 항체-항원 격자의 형성(≥ ~1500 kDa; 피크 3-4) - “페이퍼-돌링”으로 호칭되는 공정 -은 제한되었다. 대조적으로, H4H12166P와 H4H12170P의 조합물은 hC5와 보다 크고 보다 이중성의 복합체를 선호하였고, 이는 시험된 다른 조합물과 비교하여 보다 큰 정도의 “페이퍼-돌링”을 지적한다(도 14; 표 10). 최종적으로, H4H12166P와 H4H12171P의 조합물은 본 샘플에서 검출된 유리된 mAb와 1:1 mAb:hC5 동종 복합체 (*)의 존재에 의해 입증된 바와 같이 hC5와 이중 복합체를 형성하는데 감소된 경향을 나타냈다(도 15; 표 10). 이것은 하나의 mAb의 결합이 본 조합물에서 hC5에 대한 다른 것의 친화성 (및/또는 오프-레이트(off-rate))에 영향을 미침을 시사할 수 있다. 대안적으로 이것은 시험된 다른 조합물과 비교하여 분획화 공정 동안에 본 샘플에서 이중 복합체의 감소된 안정성을 지적할 수 있다.

[0611] H412176P2xH412177P2 (이특이적 항-hC5 mAb)와 hC5 간에 형성된 복합체의 분석은 안정한 1:1 H412176P2xH412177P2:hC5 복합체가 모든 조건하에서 선호됨을 밝혔다. 다양한 몰비로 혼합된 경우, H412176P2xH412177P2 이특이적 항체는 주로 hC5와 안정한 1:1 복합체를 형성하고 이는 H412176P2xH412177P2의 아암 둘다가 단일(monogamous) 2가 상호작용으로 지칭되는 hC5의 단일 분자와의 결합을 선호한다는 것을 시사한다(도 16; 표 11). 1:2, 2:1, 및 2:2 mAb:hC5와 일치하는 추가의 개별 복합체의 최소량이 다양한 조건하에 검출될 수 있는 반면, 어떠한 추가의 보다 높은 등급의 복합체가 관찰되지 않았고 이는 H412176P2xH412177P2가 hC5와의 “페이퍼-돌링”을 촉진시키지 않음을 지적한다.

[0612] [표 8]

mAb:hC5 복합체의 이론적 몰 질량

mAb:hC5 복합체	이론적 몰 질량 (kDa)
1:0	150
0:1	195
1:1	345
2:1	495
1:2	540
2:2	690
3:2	840
2:3	885
3:4	1230
4:4	1380
5:5	1725
6:5	1875
5:6	1920
6:6	2070

[0613]

[0614] [표 9]

단독의 H4H12166P와 hC5의 복합체의 대략적 몰 질량 및 체류 시간의 요약 표

샘플	몰비 (μM: μM)	피크 1		피크 2	
		[mAb] ₁ : [hC5] ₁ 복합체		[mAb] ₁ : [hC5] ₂ 복합체	
		R _t , min	M _w , kDa	R _t , min	M _w , kDa
H4H12166P:hC5	1:1	13.7	341.1	15.3	498.7

R_t: 체류 시간; M_w: 중량 평균 몰 질량; min:분; kDa: 킬로달톤;

[0615]

[0616] [표 10]

항-hC5 mAb 조합물과 hC5의 복합체의 대략적 몰 질량 및 체류 시간의 요약 표

샘플	몰비 (μM: μM)	피크 1		피크 2		피크 3		피크 4	
		[mAb] ₁₋₂ : hC5] ₂ 복합체		[mAb] ₃₋₄ : [hC5] ₄ 복합체		[mAb] ₅₋₆ : [hC5] ₅₋₆ 복합체		보다 높은 등급의 이중 복합체 ([mAb] ₂₋₇ : [hC5] ₂₋₇)	
		R _t , min	M _w , kDa	R _t , min	M _w , kDa	R _t , min	M _w , kDa	R _t , min	M _w , kDa
H4H12166P:H4H12175P: hC5	0.5:0.5:1	16.0	684.4	18.5	1342.4	20.1	1876.0	21.5	~2250- 3560
H4H12166P:H4H12177P2: hC5	0.5:0.5:1	16.1	687.7	18.5	1327.4	20.1	1865.6	21.5	~2380- 4250
H4H12166P:H4H12161P: hC5	0.5:0.5:1	16.4	684.7	18.4	1261.8	NA	NA	20.2	~1700- 2700
H4H12166P:H4H12176P2: hC5	0.5:0.5:1	15.7	685.9	17.7	1319.8	19.4	1849.8	20.6	~2300- 3800
H4H12176P2:H4H12177P2: hC5	0.5:0.5:1	15.8	687.7	17.8	1333.8	19.3	1871.6	20.6	~2300- 3600
H4H12166P:H4H12170P: hC5	0.5:0.5:1	15.5	664.8	19.2	1304.3	21.9	1901.1	23.6	~2300- 4100
H4H12166P:H4H12171P: hC5	0.5:0.5:1	15.9	649.6	19.1	1288.2	ND	ND	20.6	~1700- 2300

R_t: 체류 시간; M_w: 중량 평균 몰 질량; min:분; kDa: 킬로달톤; ND: 검출되지 않음

[0617]

[0618] [표 11]

H412176P2xH412177P2 (항-hC5 이특이적 mAb)와 hC5의 복합체의 대략적 몰 질량 및 체류 시간의 요약 표

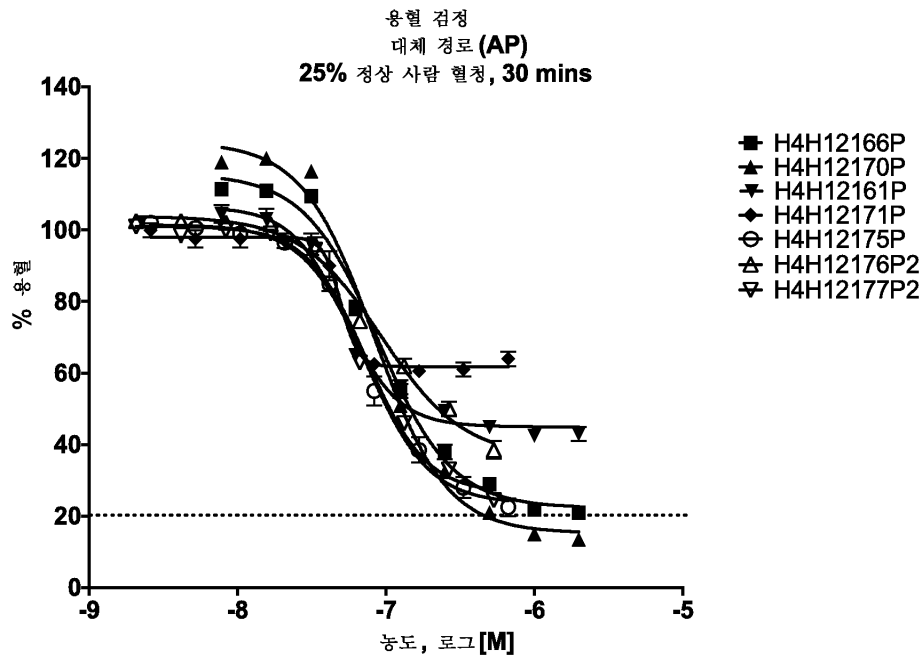
샘플	몰비 (μM: μM)	피크 1		피크 2		피크 3		피크 4	
		[mAb] ₁ : [hC5] ₁ 복합체		[mAb] ₂ : [hC5] ₁ 복합체		[mAb] ₁ : [hC5] ₂ 복합체		[mAb] ₂ : [hC5] ₂ 복합체	
		R _t , min	M _w , kDa	R _t , min	M _w , kDa	R _t , min	M _w , kDa	R _t , min	M _w , kDa
H412176P2xH412177P2: hC5	3:1	11.2	359.3	11.9	506.5	N/A	N/A	N/A	N/A
H412176P2xH412177P2: hC5	1:1	11.2	347.2	ND	ND	N/A	N/A	12.3	681.3
H412176P2xH412177P2: hC5	1:3	11.1	350.9	N/A	N/A	12.2	559.5	ND	ND

R_t: 체류 시간; M_w: 중량 평균 몰 질량; min:분; kDa: 킬로달톤; ND: 검출되지 않음

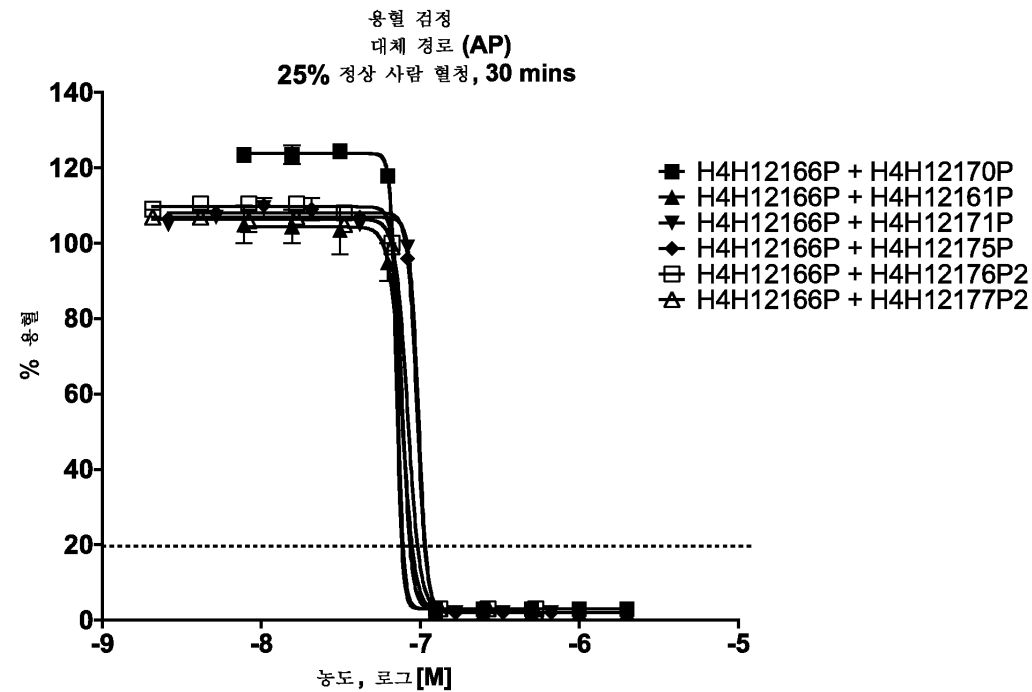
[0619]

도면

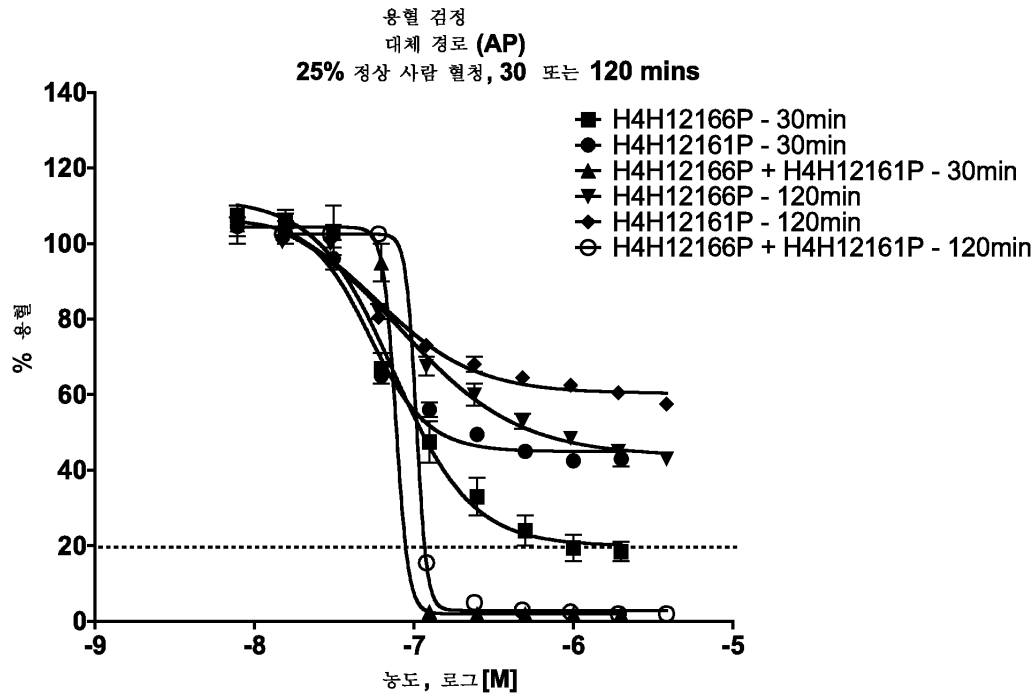
도면1a



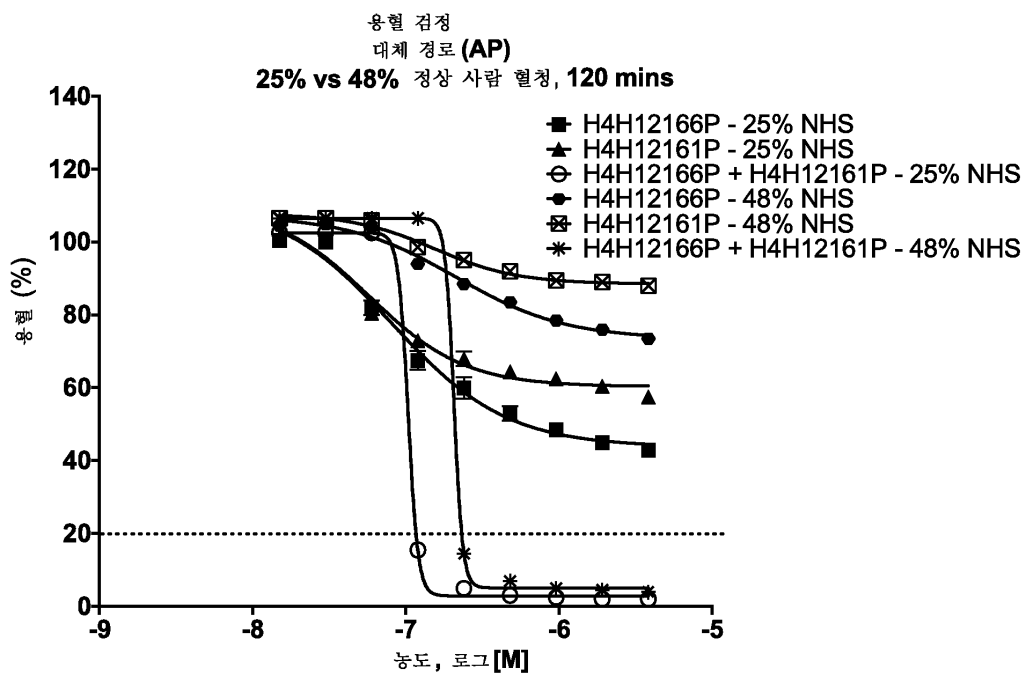
도면1b



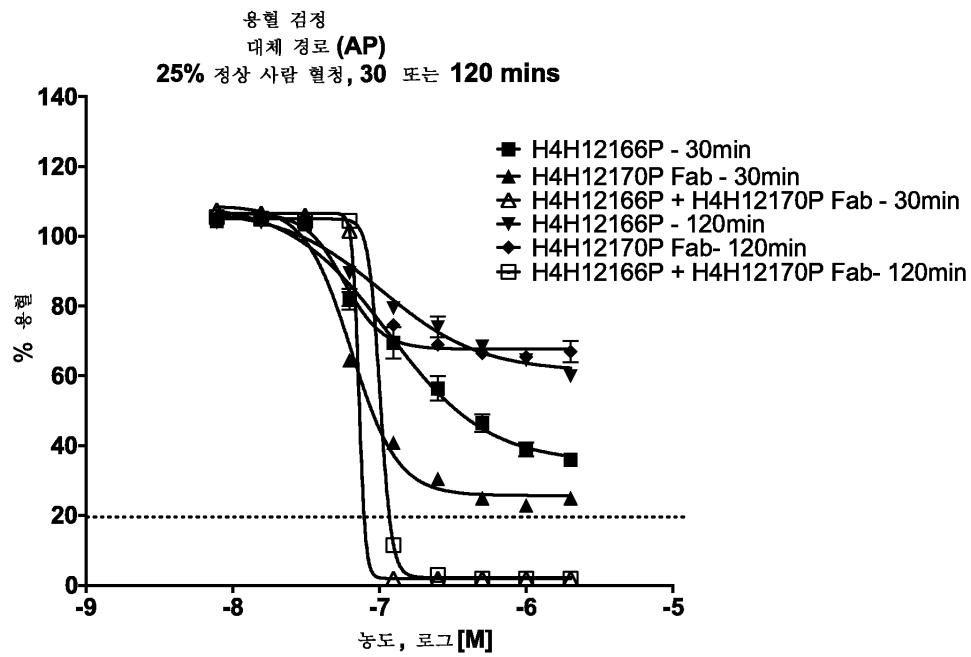
도면2a



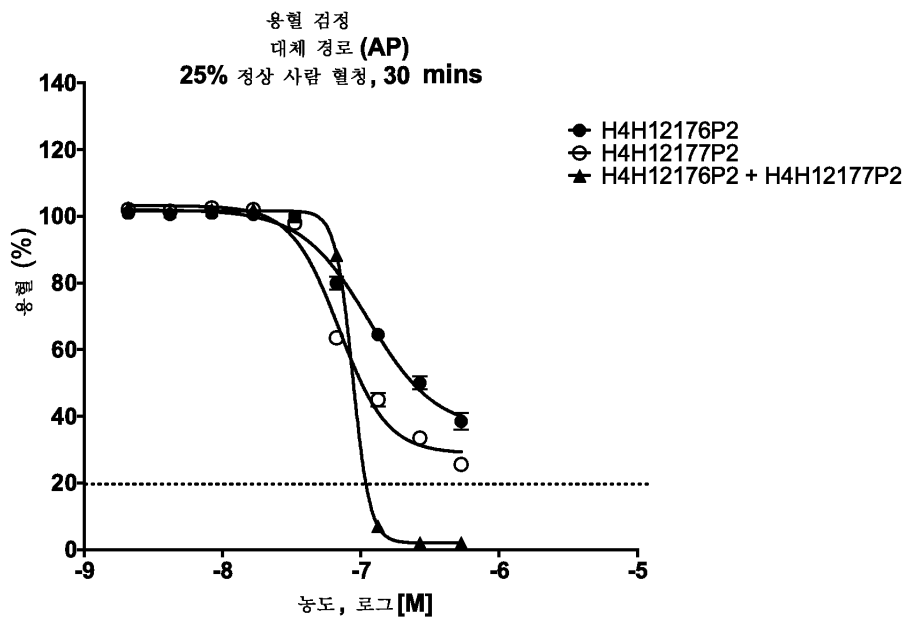
도면2b



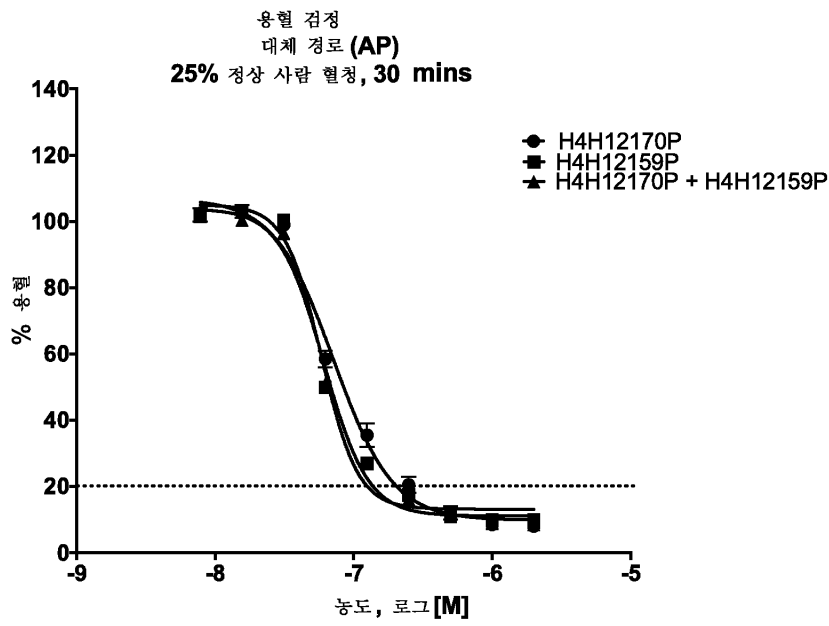
도면3



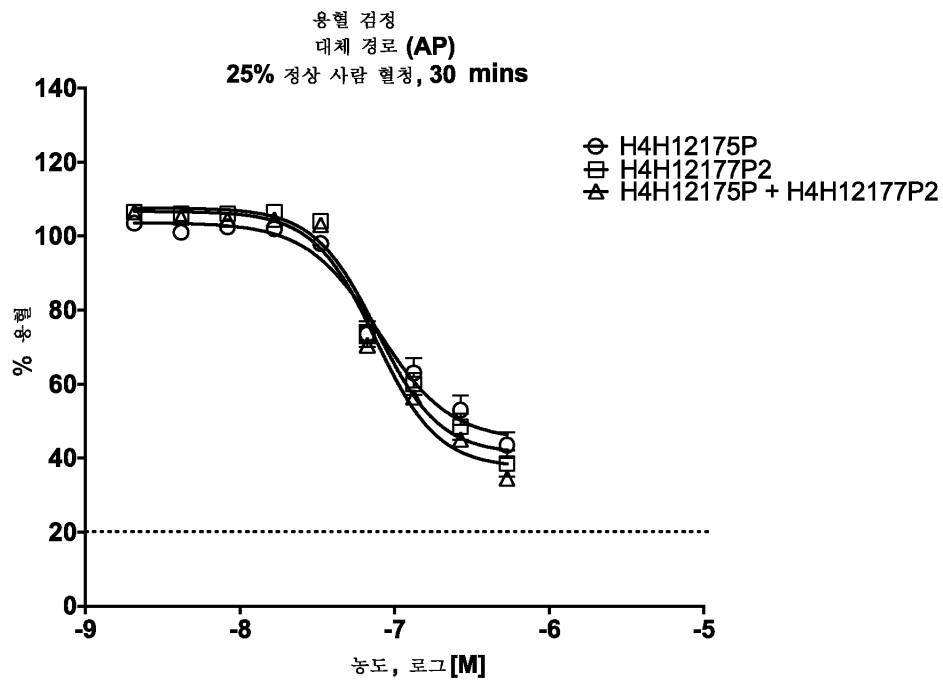
도면4



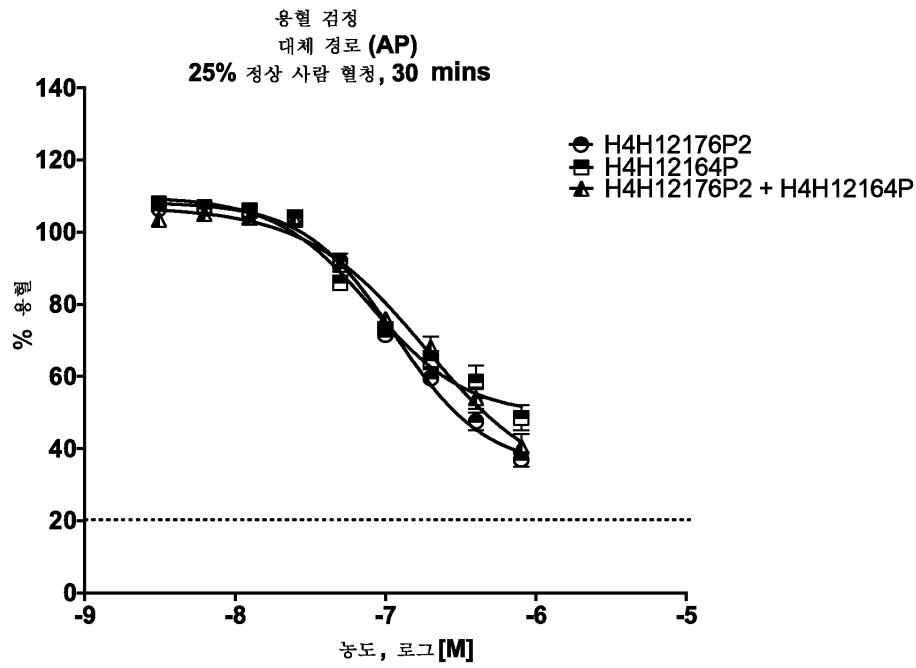
도면5a



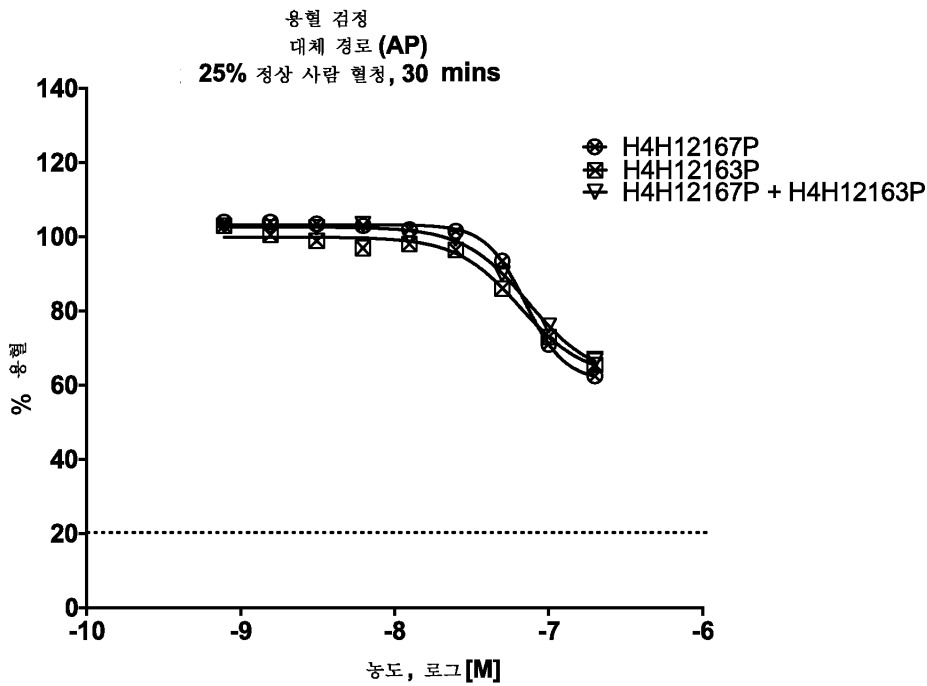
도면5b



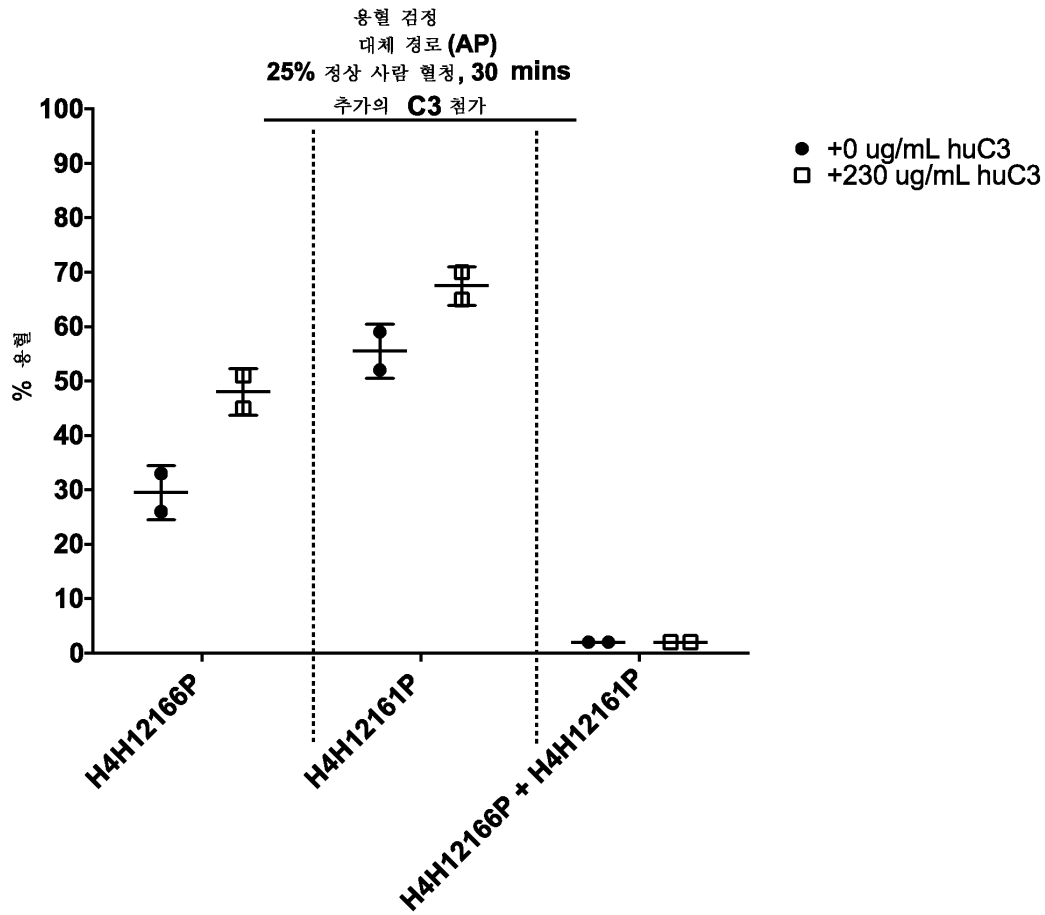
도면5c



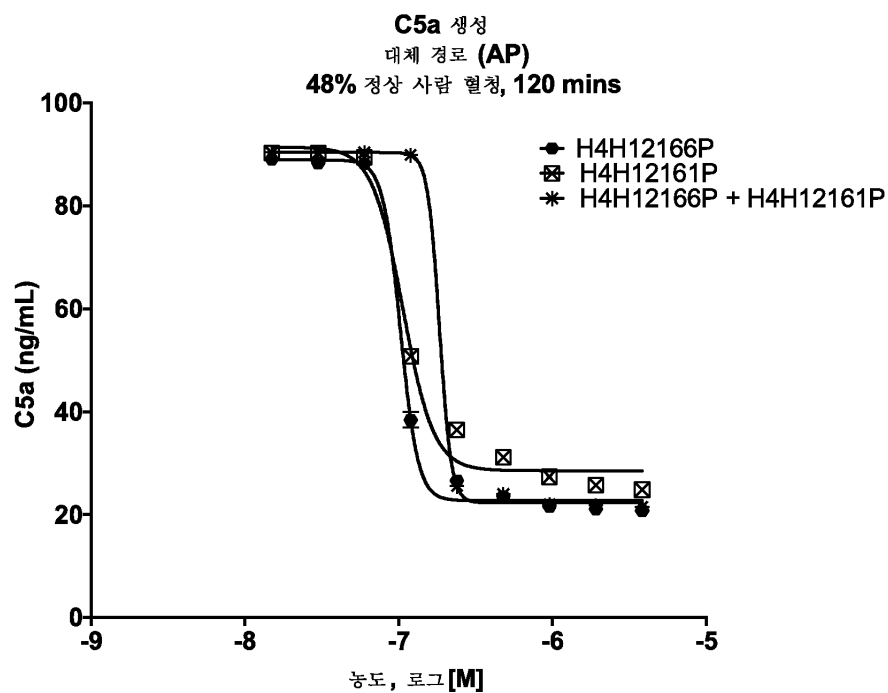
도면5d



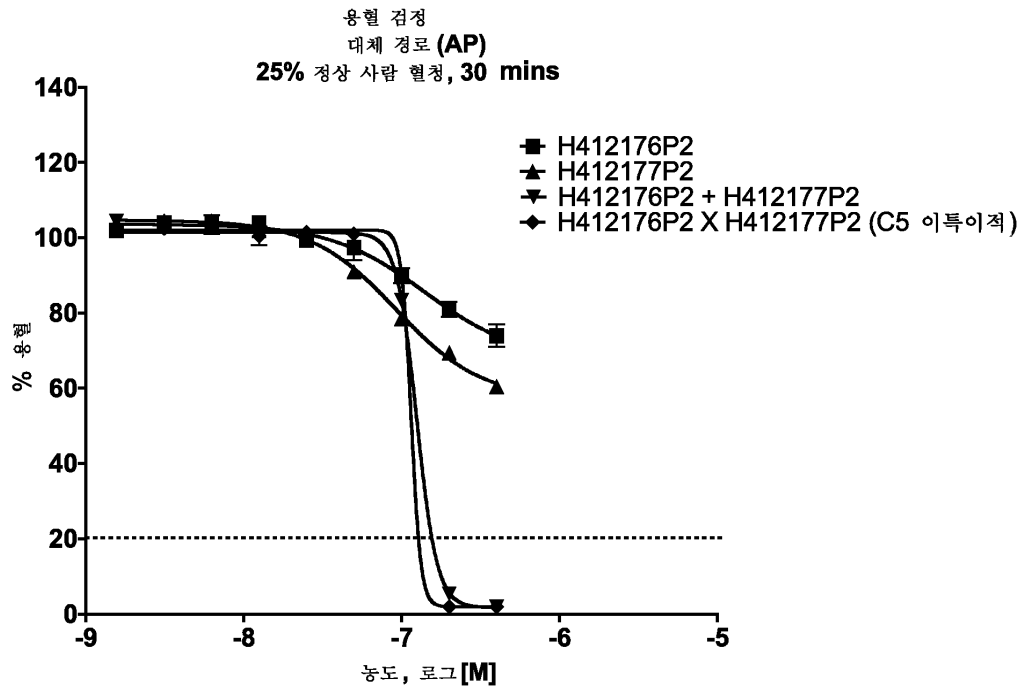
도면6



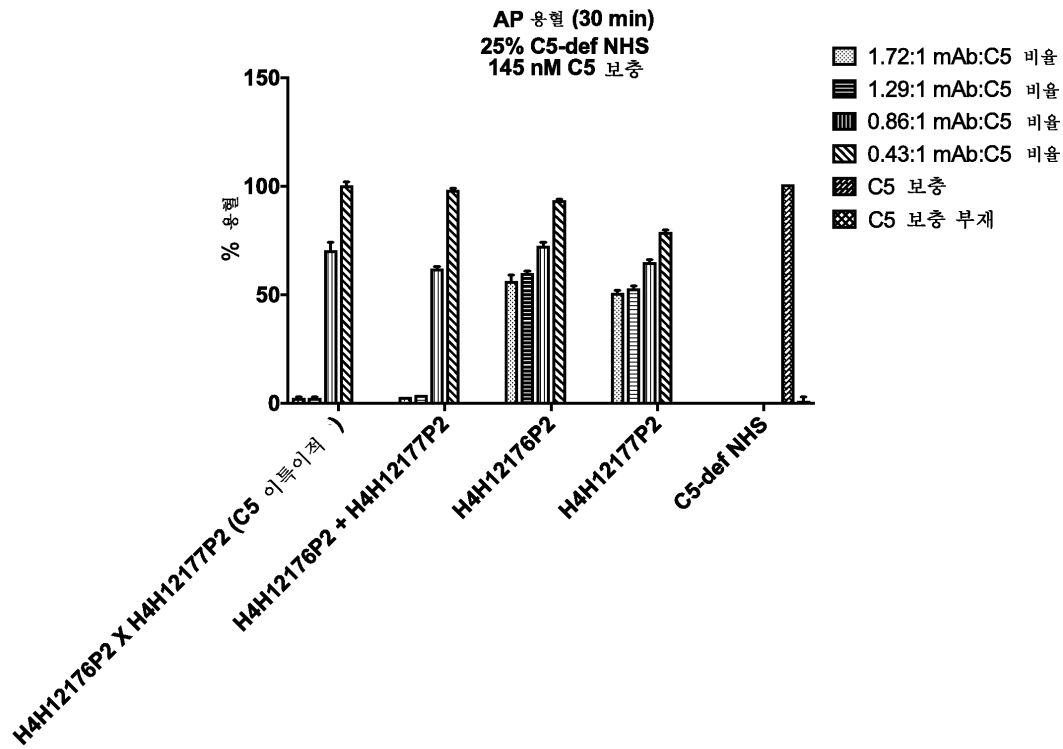
도면7



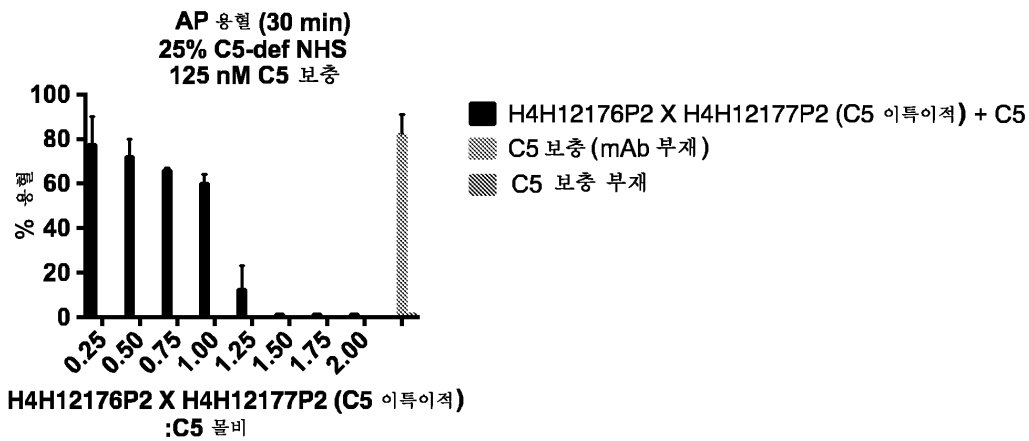
도면8



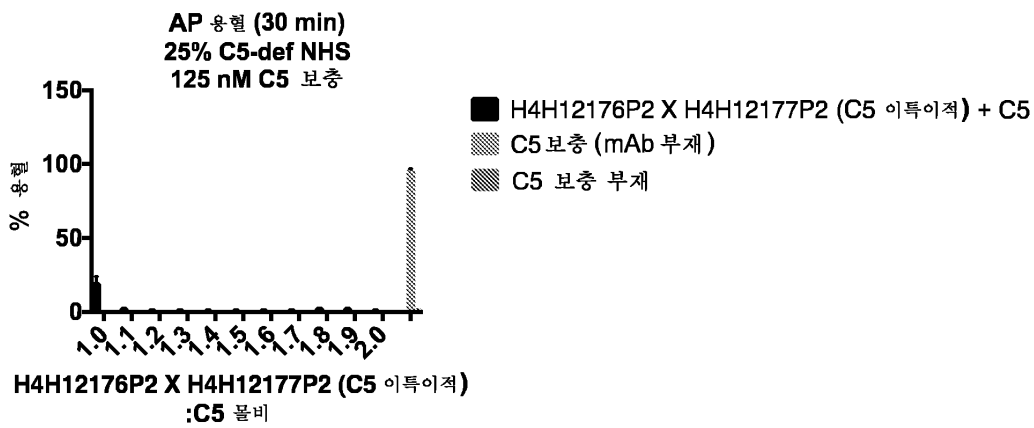
도면9



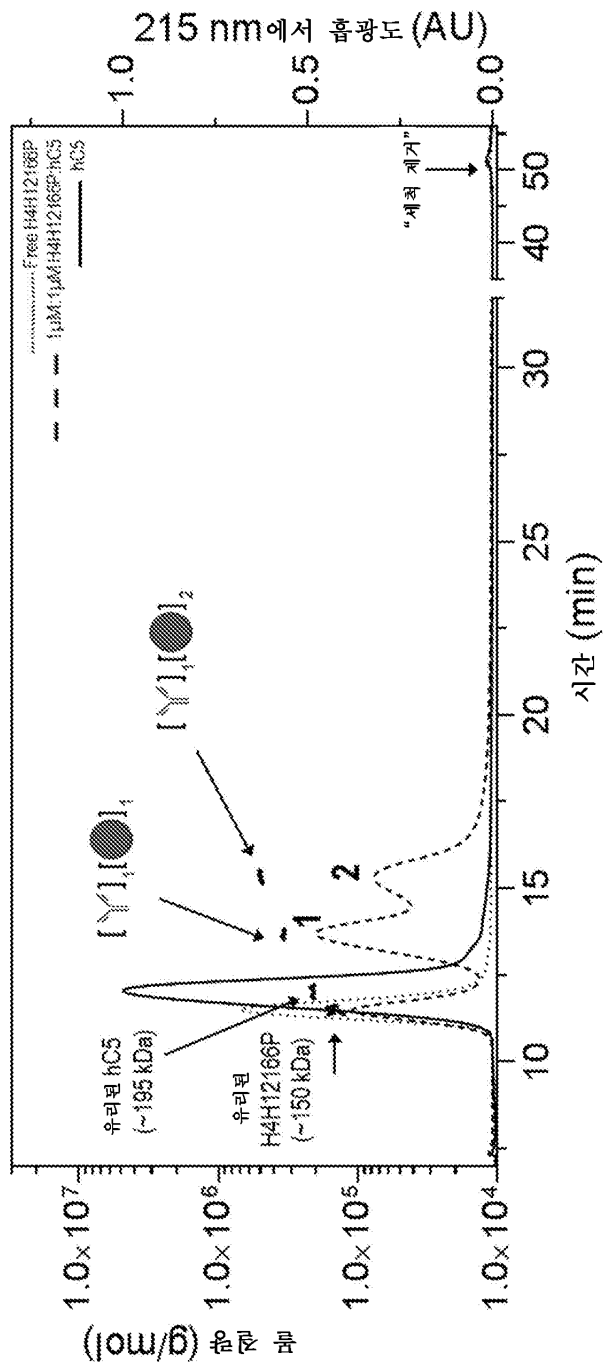
도면10a



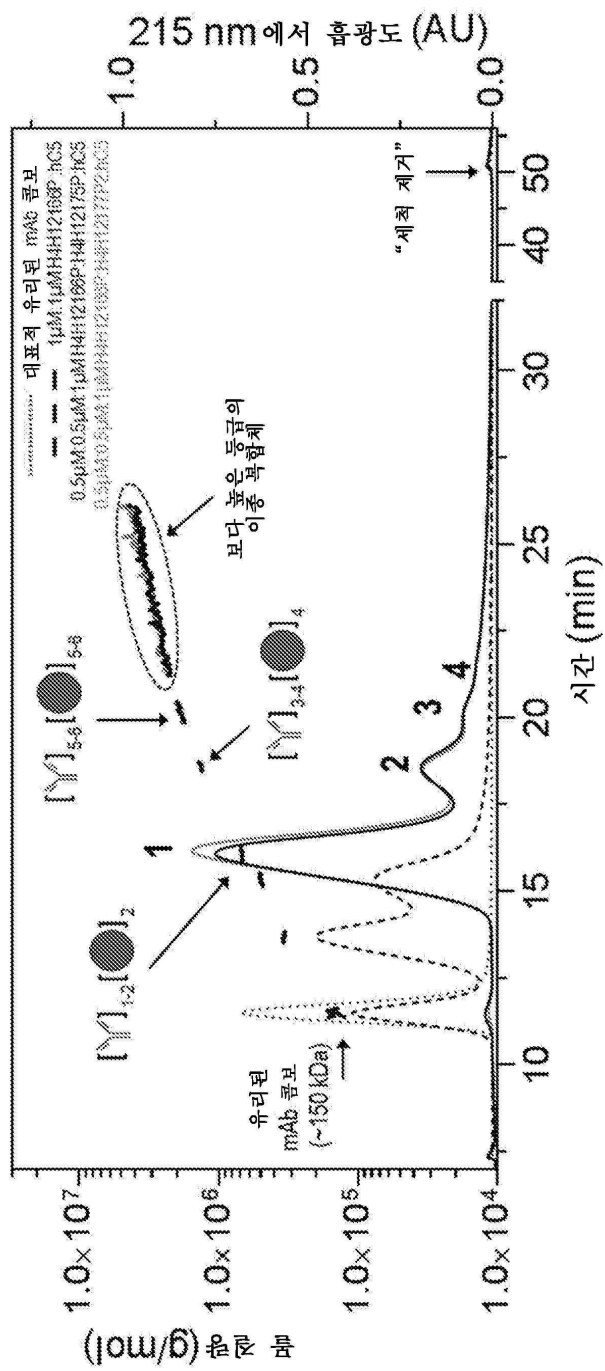
도면10b



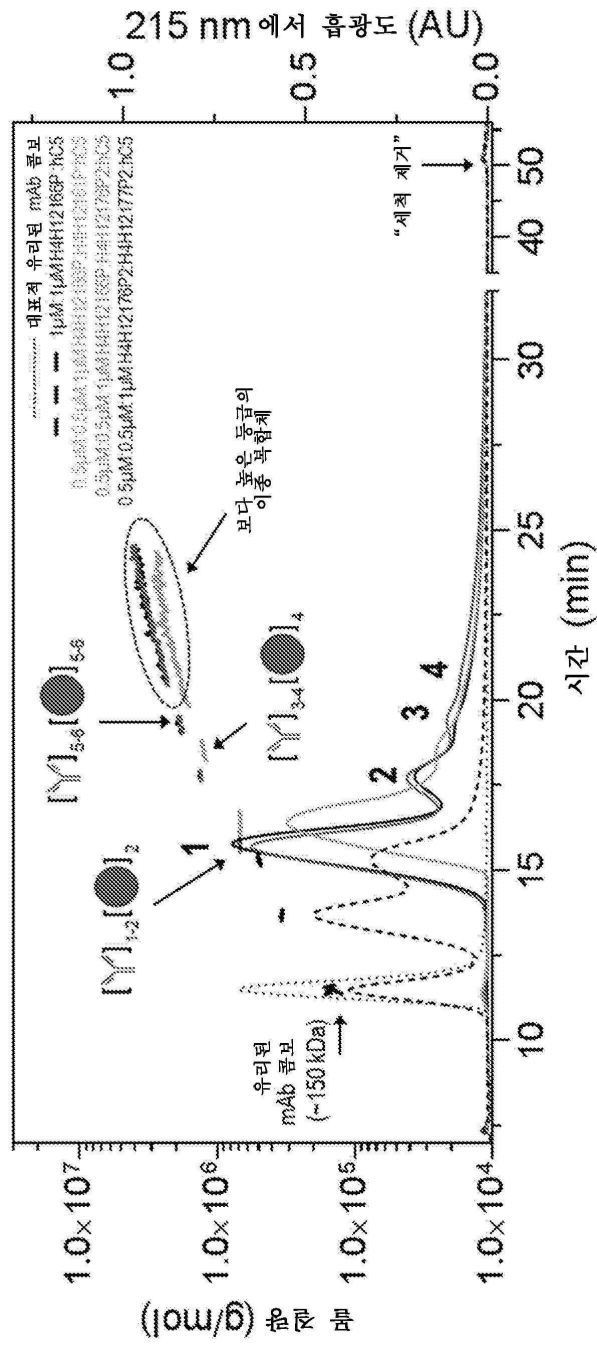
도면11



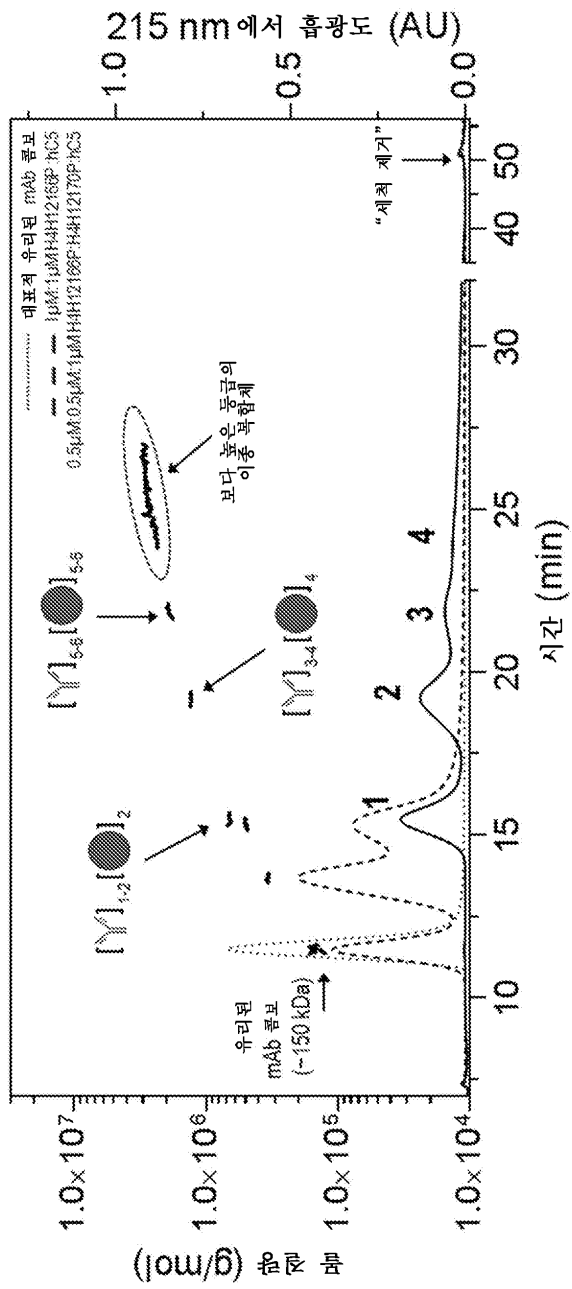
도면12



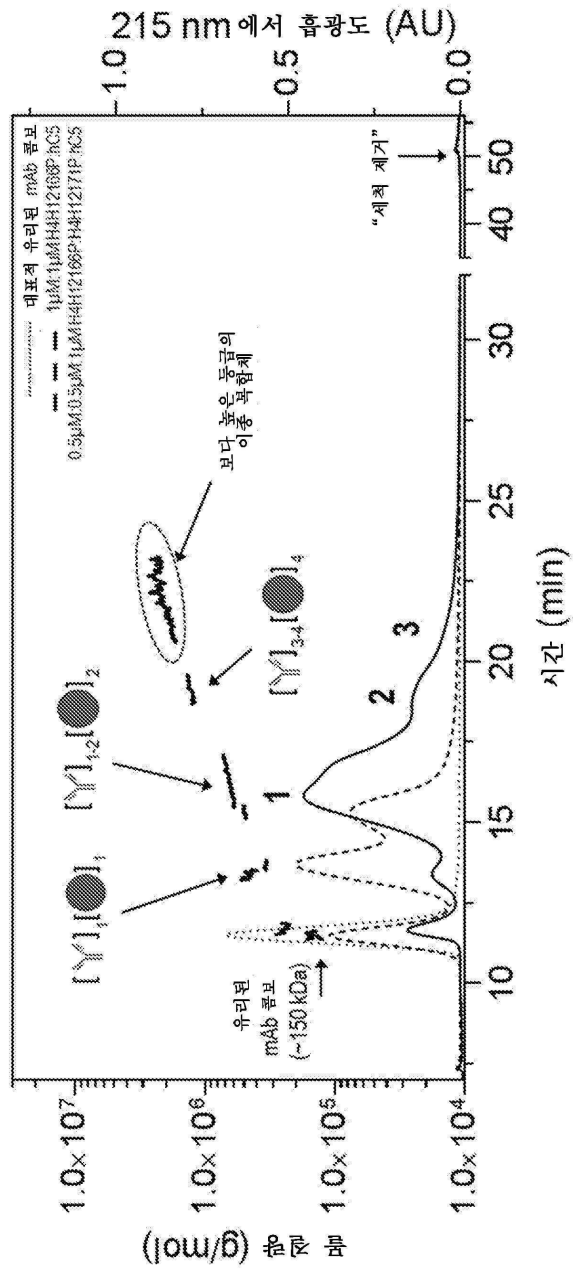
도면13



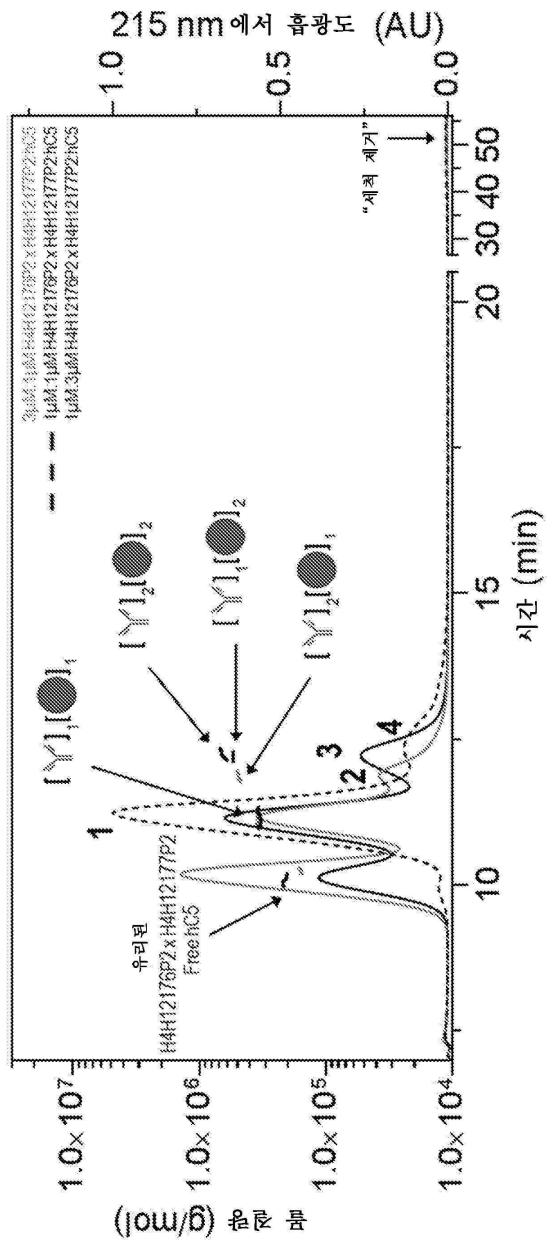
도면14



도면15



도면16



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
- <120> ANTI-C5 ANTIBODY COMBINATIONS AND USES THEREOF
- <130> 10405
- <160> 109
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 1676

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr

1 5 10 15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg

20 25 30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln

65 70 75 80

Asn Ser Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln

85 90 95

Asn Pro Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser

100 105 110

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

115 120 125

His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg

130 135 140

Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val

145 150 155 160

Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu

165 170 175

Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser

180 185 190

Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp

195 200 205

Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu

210 215 220

Pro His Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr
225 230 235 240

Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr
245 250 255

Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg
260 265 270

Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
275 280 285

Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu
290 295 300

Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
305 310 315 320

Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe
325 330 335

Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
340 345 350

Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
355 360 365

Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly
370 375 380

Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
385 390 395 400

Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
405 410 415

Val Ala Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
420 425 430

Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala
435 440 445

Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
450 455 460

Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu

465					470								475								480										
His	Leu	Asn	Ile	Ile	Val	Thr	Pro	Lys	Ser	Pro	Tyr	Ile	Asp	Lys	Ile																
				485								490								495											
Thr	His	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Ile	Leu	Ser	Lys	Gly	Lys	Ile	Ile	His	Phe																
				500								505								510											
Gly	Thr	Arg	Glu	Lys	Phe	Ser	Asp	Ala	Ser	Tyr	Gln	Ser	Ile	Asn	Ile																
				515								520								525											
Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Met	Val	Pro	Ser	Ser	Arg	Leu	Leu	Val	Tyr	Tyr																
				530								535								540											
Ile	Val	Thr	Gly	Glu	Gln	Thr	Ala	Glu	Leu	Val	Ser	Asp	Ser	Val	Trp																
				545								550								555								560			
Leu	Asn	Ile	Glu	Glu	Lys	Cys	Gly	Asn	Gln	Leu	Gln	Val	His	Leu	Ser																
				565								570								575											
Pro	Asp	Ala	Asp	Ala	Tyr	Ser	Pro	Gly	Gln	Thr	Val	Ser	Leu	Asn	Met																
				580								585								590											
Ala	Thr	Gly	Met	Asp	Ser	Trp	Val	Ala	Leu	Ala	Ala	Val	Asp	Ser	Ala																
				595								600								605											
Val	Tyr	Gly	Val	Gln	Arg	Gly	Ala	Lys	Lys	Pro	Leu	Glu	Arg	Val	Phe																
				610								615								620											
Gln	Phe	Leu	Glu	Lys	Ser	Asp	Leu	Gly	Cys	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Leu																
				625								630								635								640			
Asn	Asn	Ala	Asn	Val	Phe	His	Leu	Ala	Gly	Leu	Thr	Phe	Leu	Thr	Asn																
				645								650								655											
Ala	Asn	Ala	Asp	Asp	Ser	Gln	Glu	Asn	Asp	Glu	Pro	Cys	Lys	Glu	Ile																
				660								665								670											
Leu	Arg	Pro	Arg	Arg	Thr	Leu	Gln	Lys	Lys	Ile	Glu	Glu	Ile	Ala	Ala																
				675								680								685											
Lys	Tyr	Lys	His	Ser	Val	Val	Lys	Lys	Cys	Cys	Tyr	Asp	Gly	Ala	Cys																
				690								695								700											
Val	Asn	Asn	Asp	Glu	Thr	Cys	Glu	Gln	Arg	Ala	Ala	Arg	Ile	Ser	Leu																
				705								710								715								720			

Gly Pro Arg Cys Ile Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser
725 730 735

Gln Leu Arg Ala Asn Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu
740 745 750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr
755 760 765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
770 775 780

Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln
785 790 795 800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys
805 810 815

Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
820 825 830

Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
835 840 845

Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly
850 855 860

Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
865 870 875 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val
885 890 895

Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe
900 905 910

Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg
915 920 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu
930 935 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro
945 950 955 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile

965	970	975
Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu		
980	985	990
Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala		
995	1000	1005
Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His		
1010	1015	1020
Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His Trp Asn Ile Phe His Ser Asp Pro		
1025	1030	1035
Leu Ile Glu Lys Gln Lys Leu Lys Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met		
1040	1045	1050
Leu Ser Ile Met Ser Tyr Arg Asn Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val		
1055	1060	1065
Trp Lys Gly Gly Ser Ala Ser Thr Trp Leu Thr Ala Phe Ala Leu		
1070	1075	1080
Arg Val Leu Gly Gln Val Asn Lys Tyr Val Glu Gln Asn Gln Asn		
1085	1090	1095
Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu Trp Leu Val Glu Asn Tyr Gln Leu		
1100	1105	1110
Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu Asn Ser Gln Tyr Gln Pro Ile Lys		
1115	1120	1125
Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val Glu Ala Arg Glu Asn Ser Leu Tyr		
1130	1135	1140
Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile Gly Ile Arg Lys Ala Phe Asp Ile		
1145	1150	1155
Cys Pro Leu Val Lys Ile Asp Thr Ala Leu Ile Lys Ala Asp Asn		
1160	1165	1170
Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln Ser Thr Phe Thr Leu		
1175	1180	1185
Ala Ile Ser Ala Tyr Ala Leu Ser Leu Gly Asp Lys Thr His Pro		
1190	1195	1200

Gln Phe	Arg Ser Ile Val Ser	Ala Leu Lys Arg Glu	Ala Leu Val
1205	1210	1215	
Lys Gly	Asn Pro Pro Ile Tyr	Arg Phe Trp Lys Asp	Asn Leu Gln
1220	1225	1230	
His Lys	Asp Ser Ser Val Pro	Asn Thr Gly Thr Ala	Arg Met Val
1235	1240	1245	
Glu Thr	Thr Ala Tyr Ala Leu	Leu Thr Ser Leu Asn	Leu Lys Asp
1250	1255	1260	
Ile Asn	Tyr Val Asn Pro Val	Ile Lys Trp Leu Ser	Glu Glu Gln
1265	1270	1275	
Arg Tyr	Gly Gly Gly Phe Tyr	Ser Thr Gln Asp Thr	Ile Asn Ala
1280	1285	1290	
Ile Glu	Gly Leu Thr Glu Tyr	Ser Leu Leu Val Lys	Gln Leu Arg
1295	1300	1305	
Leu Ser	Met Asp Ile Asp Val	Ser Tyr Lys His Lys	Gly Ala Leu
1310	1315	1320	
His Asn	Tyr Lys Met Thr Asp	Lys Asn Phe Leu Gly	Arg Pro Val
1325	1330	1335	
Glu Val	Leu Leu Asn Asp Asp	Leu Ile Val Ser Thr	Gly Phe Gly
1340	1345	1350	
Ser Gly	Leu Ala Thr Val His	Val Thr Thr Val Val	His Lys Thr
1355	1360	1365	
Ser Thr	Ser Glu Glu Val Cys	Ser Phe Tyr Leu Lys	Ile Asp Thr
1370	1375	1380	
Gln Asp	Ile Glu Ala Ser His	Tyr Arg Gly Tyr Gly	Asn Ser Asp
1385	1390	1395	
Tyr Lys	Arg Ile Val Ala Cys	Ala Ser Tyr Lys Pro	Ser Arg Glu
1400	1405	1410	
Glu Ser	Ser Ser Gly Ser Ser	His Ala Val Met Asp	Ile Ser Leu
1415	1420	1425	
Pro Thr	Gly Ile Ser Ala Asn	Glu Glu Asp Leu Lys	Ala Leu Val

1430	1435	1440
Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly		
1445	1450	1455
His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe Leu		
1460	1465	1470
Cys Val Arg Phe Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu		
1475	1480	1485
Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys		
1490	1495	1500
Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys		
1505	1510	1515
Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly		
1520	1525	1530
Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg		
1535	1540	1545
Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val		
1550	1555	1560
Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys		
1565	1570	1575
Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu		
1580	1585	1590
Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn		
1595	1600	1605
Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu		
1610	1615	1620
Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro		
1625	1630	1635
Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr		
1640	1645	1650
Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala		
1655	1660	1665

Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys

1670

1675

<210> 2

<211> 366

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(366)

<400> 2

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga gac ttg gtc cag cct gga ggg 48

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

1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt gac cac 96

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His

20 25 30

tat atg gac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gac tgg att 144

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

35 40 45

ggc cgt att aga aac aaa gct aac gct tat aac aca gaa tac gcc gcg 192

Gly Arg Ile Arg Asn Lys Ala Asn Ala Tyr Asn Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

tct gtg aga ggc aga ttc acc atc tca aga gat gat tca cag aat tta 240

Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Asn Leu

65 70 75 80

ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aaa acc gat gac acg gcc gta tat 288

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Asp Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

tat tgt gtt aga gtc tgg aac tac gcc tac ttc gct atg gac gtc tgg 336

Tyr Cys Val Arg Val Trp Asn Tyr Ala Tyr Phe Ala Met Asp Val Trp

100 105 110

ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca 366

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 3

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp 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 His

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Arg Asn Lys Ala Asn Ala Tyr Asn Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Asn Leu

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Asp Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Val Arg Val Trp Asn Tyr Ala Tyr Phe Ala Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 4

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

ggattcacct tcagtgaacca ctat

24

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr

1 5

<210> 6

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

attagaacaa aagctaacgc ttataacaca 30

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Ile Arg Asn Lys Ala Asn Ala Tyr Asn Thr

1 5 10

<210> 8

<211> 39

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

gttagagtct ggaactacgc ctacttcgct atggacgctc 39

<210> 9

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Val Arg Val Trp Asn Tyr Ala Tyr Phe Ala Met Asp Val

1 5 10

<210> 10

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 10

gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc cta tct gca tct gtg gga 48

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

1 5 10 15

gac aga gtc acc atc act tgc cgg tca agt cag aac att gga atc ttt 96

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Gly Ile Phe

20 25 30

tta aac tgg tat caa caa aaa cca ggg gaa gcc cct aac ctc ctg atc 144

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Asn Leu Leu Ile

35 40 45

tcc gct gca tcc agt tta cac agt ggg gtc cct tca agg ttc agt ggc 192

Ser Ala Ala Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

agt ggg tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc ggc agt ctg cag cct 240

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

65 70 75 80

gaa gat ttt gcg act tac tac tgt caa cag acg tac aat acc ata ttc 288

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Asn Thr Ile Phe

85 90 95

act ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa 321

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 11

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

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 Ser Ser Gln Asn Ile Gly Ile Phe

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

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

<210> 12
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 12
 cagaacattg gaatcttt
 <210> 13

18

<211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 13
 Gln Asn Ile Gly Ile Phe
 1 5

<210> 14
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 14
 gctgcatcc
 <210> 15
 <211> 3
 <212> PRT

9

<213> Homo sapiens

<400> 15

Ala Ala Ser

1

<210> 16

<211> 27

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

caacagacgt acaataccat attcact

27

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Gln Gln Thr Tyr Asn Thr Ile Phe Thr

1 5

<210> 18

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 18

cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag

48

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

1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt gac tcc gtc agt agt tcc

96

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

tac tgg acc tgg atc cgg cag ccc cca ggg aag gga ctg gag tgg att

144

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

35 40 45

ggc tat atc tat tac agt ggg agt tcc aac tac aac ccc tcc ctc aag 192
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60
agt cga gcc acc att tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg 240
Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80
aag ctg agt tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gta tat tac tgt gcg 288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

aga gaa ggg aac gtg gat aca act atg ata ttt gac tac tgg ggc cag 336
Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca 360

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 19

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
 Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 20
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 20
 ggtgactccg tcagtagttc ctac 24

<210> 21
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 21

Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 22
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 22

atctattaca gtgggagttc c 21

<210> 23
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 23

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser
 1 5

<210> 24
 <211> 42

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 gcgagagaag ggaacgtgga tacaactatg atatttgact ac 42
 <210> 25
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 25
 Ala Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 26
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(321)
 <400> 26
 gcc atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga 48
 Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt cag ggc att aga aat gat 96
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 tta ggc tgg tat caa cag aaa cca ggg aaa gcc cct aaa ctc ctg atc 144
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 tat gct gca tcc agt tta caa agt ggg gtc cca tgc agg ttc gcc ggc 192
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
 50 55 60
 cgt gga tct ggc aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct 240
 Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

gaa gat ttt gca act tat tac tgt cta caa gat ttc aat tac ccg tgg 288

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp

85 90 95

acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa 321

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 27

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Arg 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 Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 28

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

cagggcatta gaaatgat 18

<210> 29

<211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 29
 Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1 5
 <210> 30
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 30

gctgcatcc 9

<210> 31
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 31

Ala Ala Ser

1
 <210> 32
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 32

ctacaagatt tcaattaccc gtggacg 27

<210> 33
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 33

Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp Thr

1 5
 <210> 34

<211> 357

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 34

cag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg 48

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

1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcg tct gga ttc acc ttc agt ggt tat 96

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

20 25 30

ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg 144

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

35 40 45

gca ctt ata tgg ctt gat gga agt aat gac tac tat gca gac tcc gtg 192

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

50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg tta tat 240

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

65 70 75 80

ctg caa atg aac aga ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt 288

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

85 90 95

gcg aga gat ggc ccg gtt gct gct ata ccc gac tac tgg ggc cag gga 336

Ala Arg Asp Gly Pro Val Ala Ala Ile Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

acc ctg gtc acc gtc tcc tca 357

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

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

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

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

<210> 36

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

ggattcacct tcagtgggta tggc

24

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Gly

1 5

<210> 38
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 38
 atatggcttg atggaagtaa tgac 24
 <210> 39
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 39
 Ile Trp Leu Asp Gly Ser Asn Asp
 1 5
 <210> 40
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 40
 gcgagagatg gcccggttgc tgctataccc gactac 36
 <210> 41
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 41
 Ala Arg Asp Gly Pro Val Ala Ala Ile Pro Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 42
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(321)
 <400> 42
 gac atc cag atg acc cag tct cct tcc acc ctg tct gca tct gta gga 48

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

gac aga gtc acc atc act tgc cgg gcc agt cag agt att agt agg tgg 96

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

ttg gcc tgg tat cag ctg aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc 144

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

tat aag gcg tct agt tta gaa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc 192

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

agt gga tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc agc ctg caa cct 240

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

gat gat ttt gca act tat tac tgc caa cag tat aat act tat tcg tac 288

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

85 90 95
act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa 321

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Leu Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

<210> 44

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

cagagtatta gtaggtgg

18

<210> 45

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Gln Ser Ile Ser Arg Trp

1 5

<210> 46

<211

> 9

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

aaggcgtct

9

<210> 47

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Lys Ala Ser

1

<210> 48

<211> 27

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 48

caacagtata atacttattc gtacact

27

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser Tyr Thr

1

5

<210> 50

<211> 363

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(363)

<400> 50

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggt gtg gta cgg cct ggg ggg

48

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

1

5

10

15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt gat gaa tat

96

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

20

25

30

ggc atg act tgg gtc cgc caa gtt cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc

144

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

35

40

45

tct ggt att act tgg aat ggt ggt ttc aca gat tat aca gac tct gtg

192

Ser Gly Ile Thr Trp Asn Gly Gly Phe Thr Asp Tyr Thr Asp Ser Val

50

55

60

aag ggc cga ttc acc agc tcc aga gac aac gcc aag aac tcc ctg tat 240

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

65 70 75 80

ctg caa atg aac agt ctg aga gcc gag gac acg gcc ttg tat tac tgt 288

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

85 90 95

gcg aga gat gga tat agc agc tcg tgg ggg gct tat gat ata tgg ggc 336

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Gly Ala Tyr Asp Ile Trp Gly

100 105 110

caa ggg aca atg gtc acc gtc tct tca 363

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 51

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Thr Trp Asn Gly Gly Phe Thr Asp Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ser 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 Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Gly Ala Tyr Asp Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 52

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 52

ggattcacct ttgatgaata tggc

24

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Gly Phe Thr Phe Asp Glu Tyr Gly

1

5

<210> 54

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

attacttgga atggtggttt caca

24

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Ile Thr Trp Asn Gly Gly Phe Thr

1

5

<210> 56

<211> 42

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

gcgagagatg gatatagcag ctctgtggggg gcttatgata ta 42

<210> 57

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Gly Ala Tyr Asp Ile

1 5 10

<210> 58

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 58

gac atc cag atg acc cag tct cca tca tcc ctg tct gca tct gtg gga 48

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

1 5 10 15

gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt cag agc att agc acc tat 96

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

20 25 30

tta aat tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc 144

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

tat gct gca tcc agt ttg caa agt ggg gtc cca tta agg ttc agt ggc 192

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

50 55 60

agt gga tct ggg act gat ttc act ctc acc atc agc agt ctg caa cct 240

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

65 70 75 80

gaa gat ttt gca agt tat ttc tgt caa cag agt tac agt acc ccg tac 288

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

85 90 95

act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa 321

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 59

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 60

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 60

cagagcatta gcacctat 18

<210> 61

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1 5

<210> 62

<211

> 9

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

gctgcatcc

9

<210> 63

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Ala Ala Ser

1

<210> 64

<211> 27

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 64

caacagagtt acagtacccc gtacact

27

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 66

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 66

gaa gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gta cag cct ggg ggg 48

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

1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt aat gat tat 96

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

20 25 30

gcc atg cac tgg gtc cgt caa gct cca ggg aag ggt ctg gag tgg gtc 144

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

35 40 45

tct ctt att agt gga gat ggt ggt aac aca tac tat gca gac tct gtg 192

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

50 55 60

aag ggc cga ctc acc atc tcc aga gac aac agc aaa aac tcc ctg tat 240

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

65 70 75 80

ctg caa atg aac agt ctg aga aca gag gac acc gcc tta tat tac tgt 288

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

85 90 95

gca aaa gat aag ggc tgg aac ttc ggt tac ttc gat ctc tgg ggc cgt 336

Ala Lys Asp Lys Gly Trp Asn Phe Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg

100 105 110

ggc acc ctg gtc act gtc tcc tca 360

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 67

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Lys Gly Trp Asn Phe Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 68

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

ggattcacct ttaatgatta tgcc

24

<210> 69

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala

1 5

<210> 70

<211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 70
 attagtggag atggtggtaa caca 24
 <210> 71
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 71
 Ile Ser Gly Asp Gly Gly Asn Thr
 1 5
 <210> 72
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 72
 gcaaaagata agggctggaa cttcggttac ttcgatctc 39
 <210> 73
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 73
 Ala Lys Asp Lys Gly Trp Asn Phe Gly Tyr Phe Asp Leu
 1 5 10
 <210> 74
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(327)
 <400> 74
 gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct aca tct gtg gga 48
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly

1	5	10	15	
gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt cag aac att gac acc tat				96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Thr Tyr				
20	25	30		
tta aat tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aaa ctg atc				144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile				
35	40	45		
tat gat gca tcc agt tta caa agt ggg gtc cca tca cgg ttc agt ggc				192
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly				
50	55	60		
agc gga tct ggg aca gat ttc act ctg acc atc acc agt ctg caa cct				240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Pro				
65	70	75	80	
gaa gat ttt gcc act tac tac tgt caa cag aat gac aat att ctt cac				288
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asp Asn Ile Leu His				
85	90	95		
cct ctg act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa				327
Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys				
100	105			
<210> 75				
<211> 109				
<212> PRT				
<213> Homo sapiens				
<400> 75				
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly				
1	5	10	15	
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asp Thr Tyr				
20	25	30		
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile				
35	40	45		
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly				

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

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

<210> 76

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

cagaacattg acacctat

18

<210> 77

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Gln Asn Ile Asp Thr Tyr

1 5

<210> 78

<211> 9

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 78

gatgcatcc

9

<210> 79

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Asp Ala Ser

1

<210> 80

<211> 33

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 80

caacagaatg acaatattct tcacctctc act

33

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Gln Gln Asn Asp Asn Ile Leu His Pro Leu Thr

1 5 10

<210> 82

<211> 447

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Gly Asn Val Asp Thr Thr Met Ile Phe 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

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

435 440 445
<210> 83
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 83
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ala Gly
50 55 60
Arg 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 Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Trp
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> 84
 <211> 224
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 84
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

 Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Pro Val Ala Ala Ile Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

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

<210> 85

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

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

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

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

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

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

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

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 86

<211> 369

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(369)

<400> 86

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc caa ccg ggg ggg 48

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

1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc cac tct aat aga tat 96

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe His Ser Asn Arg Tyr

20 25 30

tgg atg gac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtg 144

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

35	40	45	
gcc aac ata aag caa gat gga agt gag gaa aac tat gtg gac tct gtg			192
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Glu Asn Tyr Val Asp Ser Val			
50	55	60	
aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag aac tca ctt tat			240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
65	70	75	80
ctg caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt			288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
gcg aga gat cga agc acc tcg tgg gtc cct tac tgg ttc ttc gat ctc			336
Ala Arg Asp Arg Ser Thr Ser Trp Val Pro Tyr Trp Phe Phe Asp Leu			
100	105	110	
tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act gtc tcc tca			369

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115	120
-----	-----

<210> 87

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

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 His Ser Asn Arg Tyr

20	25	30
----	----	----

Trp Met Asp 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 Glu Asn 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 Asp Arg Ser Thr Ser Trp Val Pro Tyr Trp Phe Phe Asp Leu

100 105 110
Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 88
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 88
ggattccact ctaatagata ttgg 24

<210> 89
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 89
Gly Phe His Ser Asn Arg Tyr Trp

1 5

<210> 90
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 90

ataaagcaag atggaagtga ggaa 24

<210> 91
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 91
Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Glu

1 5

<210> 92
<211> 48

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 92
 gcgagagatc gaagcacctc gtgggtccct tactggttct tcgatctc 48
 <210> 93
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 93
 Ala Arg Asp Arg Ser Thr Ser Trp Val Pro Tyr Trp Phe Phe Asp Leu
 1 5 10 15
 <210> 94
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(324)
 <400> 94
 gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga 48
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt cag agc att agc agc tat 96
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 tta aat tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc 144
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 tat gct gca tcc agt ttg caa agt ggg gtc ccg tca agg ttc agt ggc 192
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agt ctg caa cct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
gaa gat ttt gca act tac tac tgt caa cag agt tac agt acc cct ccg 288
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
 85 90 95
atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa 324
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

 100 105
<210> 95
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 95
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

<210> 96

<

211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

cagagcatta gcagctat

18

<210> 97

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 98

<211> 9

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 98

gctgcatcc

9

<210> 99

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Ala Ala Ser

1

<210> 100

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

caacagagtt acagtacccc tccgatacc

30

<210> 101

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 102

<211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220><221> CDS
 <222> (1)..(360)
 <400> 102

gaa gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc gtg gta cag cgg ggg gag 48
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Arg Gly Glu

1 5 10 15
 tcc ctg aga ctc tcc tgt tca gcc tct gac ttc atc ttt aaa gat tat 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Asp Phe Ile Phe Lys Asp Tyr

20 25 30
 gcc atg tac tgg gtc cgt caa att cca ggg aag ggt cta gag tgg atc 144
 Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ile Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

tct ctt att agt ggt gat ggt gac act aca tgg tat gga gac tct gtg 192
 Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Thr Thr Trp Tyr Gly Asp Ser Val

50 55 60
 aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac aac gaa aac tcc ctc ttt 240
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asn Glu Asn Ser Leu Phe

65 70 75 80
 ctg caa atg aac gat ctg aga act gag gac acc gcc atg tac tac tgt 288

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

85 90 95
 gca aga gat atg ggg tgg aac ttc ttt cag ttg caa tac tgg ggc cag 336
 Ala Arg Asp Met Gly Trp Asn Phe Phe Gln Leu Gln Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
 gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca 360
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120
 <210> 103

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Asp Phe Ile Phe Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Thr Thr Trp Tyr Gly Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Met Gly Trp Asn Phe Phe Gln Leu Gln Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 104

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

gacttcacatct ttaaagatta tgcc

24

<210> 105

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Asp Phe Ile Phe Lys Asp Tyr Ala

1 5

<210> 106

<211> 24

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

attagtgggtg atggtgacac taca

24

<210

> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Ile Ser Gly Asp Gly Asp Thr Thr

1 5

<210> 108

<211> 39

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 108

gcaagagata tgggggtggaa cttctttcag ttgcaatac

39

<210> 109

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Ala Arg Asp Met Gly Trp Asn Phe Phe Gln Leu Gln Tyr

1 5 10