

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2020-0087283
(43) 공개일자 2020년07월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7020088(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년09월23일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2018-7011168
원출원일자(국제) 2016년09월23일
심사청구일자 2018년04월20일
- (85) 번역문제출일자 2020년07월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/053368
- (87) 국제공개번호 WO 2017/053748
국제공개일자 2017년03월30일
- (30) 우선권주장
62/233,230 2015년09월25일 미국(US)
62/369,299 2016년08월01일 미국(US)
- (71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 발명자
그로건, 제인, 엘.
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시
스코 디엔에이 웨이 1
존스턴, 로버트, 제이.
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시
스코 디엔에이 웨이 1
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장덕순, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 182 항

(54) 발명의 명칭 항-TIGIT 항체 및 이의 이용 방법

(57) 요약

본 발명은 항-TIGIT (Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T-세포 면역수용체) 항체 및 이를 사용하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/2827 (2013.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
C07K 16/3061 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/75 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/90 (2013.01)

(72) 발명자

우, 안

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스
코 디엔에이 웨이 1

리앙, 웨이-칭

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스
코 디엔에이 웨이 1

루파르더스, 패트릭

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스
코 디엔에이 웨이 1

야다브, 마헤시

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스
코 디엔에이 웨이 1

세샤사이, 다야

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스
코 디엔에이 웨이 1

하젠, 메레디스

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스
코 디엔에이 웨이 1

명세서

청구범위

청구항 1

인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체로서, 상기 항체는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Ser78, Ser80, 및 Lys82 중 하나 이상을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합하는, 항체.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Ser80 및 Lys82를 포함하는, 항체.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Ser78, Ser80, 및 Lys82를 포함하는, 항체.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Ala67을 추가로 포함하는, 항체.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 Glu60, Leu65, 및 Ile68로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기를 추가로 포함하는, 항체.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 Gln56, Asn70, Leu73, 및 His111로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기를 추가로 포함하는, 항체.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 Thr55, Asn58, Asp63, Gln64, His76, Ile77, 및 Pro79로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기를 추가로 포함하는, 항체.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Thr55, Gln56, Asn58, Glu60, Asp63, Gln64, Leu65, Ala67, Ile68, Asn70, Leu73, His76, Ile77, Ser78, Pro79, Ser80, Lys82, 및 His111로 이루어진, 항체.

청구항 9

인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체로서, 상기 항체는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Thr55, Ser80, 및 Lys82 중 하나 이상을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합하는, 항체.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Lys82를 포함하는, 항체.

청구항 11

청구항 9 또는 10에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Thr55, Ser80, 및 Lys82를 포함하는, 항체.

청구항 12

청구항 9 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Gln56을 추가로 포함하는, 항체.

청구항 13

청구항 9 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Ile77 또는 Pro79를 추가로 포함하는, 항체.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Ile77 및 Pro79를 추가로 포함하는, 항체.

청구항 15

청구항 9 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Asn58 또는 Glu60을 추가로 포함하는, 항체.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Asn58 및 Glu60을 추가로 포함하는, 항체.

청구항 17

청구항 9 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 Leu65, Ile68, Leu73, His76, Ser78, 및 His111로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기를 추가로 포함하는, 항체.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Leu65, Ile68, Leu73, His76, Ser78, 및 His111을 추가로 포함하는, 항체.

청구항 19

청구항 9 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 Thr55, Gln56, Asn58, Glu60, Leu65, Ile68, Leu73, His76, Ile77, Ser78, Pro79, Ser80, Lys82, 및 His111로 이루어진, 항체.

청구항 20

인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체로서,

상기 항체는 중쇄 가변 영역 아미노산 잔기 Asn32, Tyr52, Arg52b, Phe53, Lys54, Tyr56, Asp58, Tyr99, Asp100, Leu100a, Leu100b, 및 Ala100c 및 경쇄 가변 영역 아미노산 잔기 Tyr27d, Tyr92, Ser93, Thr94, 및 Phe96로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 파라토프를 포함하는, 항체.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 파라토프는 중쇄 가변 영역 아미노산 잔기 Asn32, Tyr52, Arg52b, Phe53, Lys54, Tyr56, Asp58, Tyr99, Asp100, Leu100a, Leu100b, 및 Ala100c 및 경쇄 가변 영역 아미노산 잔기 Tyr27d, Tyr92, Ser93, Thr94, 및 Phe96으로 이루어진, 항체.

청구항 22

인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체로서,

상기 항체는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Gln53, His111, 및 Tyr113으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합하는, 항체.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 에피토프가 인간 TIGIT의 Gln56을 추가로 포함하는, 항체.

청구항 24

청구항 22 또는 23에 있어서, 상기 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Glu60, Leu65, Ile68, Asn70, Leu73, 및 His76를 추가로 포함하는, 항체.

청구항 25

하기의 6개의 초가변 영역 (HVR)을 포함하는, 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체:

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SNSAAWN (서열 번호: 1);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: KTYRFRKWYSYAVSVKG (서열 번호: 2);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: ESTTYDLLAGPFYD (서열 번호: 3);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: KSSQTVLYSSNNKKYLA (서열 번호: 4);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: WASTRES (서열 번호: 5); 및

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QQYYSTPFT (서열 번호: 6).

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 항체가 하기 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FR)을 추가로 포함하는, 항체:

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호: 7);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGQPNNLLIY (서열 번호: 8);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (서열 번호: 9); 및

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGPGTKVEIK (서열 번호: 10).

청구항 27

청구항 25 또는 26에 있어서, 상기 항체가 하기 중쇄 가변 영역 FR을 추가로 포함하는, 항체:

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: X_1 VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 11) (여기서 X_1 은 Q 또는 E임);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13); 및

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTLVTVSS (서열 번호: 14).

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 항체가 하기 중쇄 가변 영역 FR을 추가로 포함하는, 항체:

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 15);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13); 및

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTLVTVSS (서열 번호: 14).

청구항 29

청구항 27에 있어서, 상기 항체가 하기 중쇄 가변 영역 FR을 추가로 포함하는, 항체:

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 16);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13); 및

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTLVTVSS (서열 번호: 14).

청구항 30

하기의 6개의 HVR을 포함하는, 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체:

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SYPMN (서열 번호: 17);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGNPTYVQGFTG (서열 번호: 18);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGHTYDSYAFDV (서열 번호: 19);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQVISSSLA (서열 번호: 20);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: AASTLQS (서열 번호: 21); 및

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHLHGYPX₁N (서열 번호: 22) (여기서 X₁ 은 C 또는 S임).

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 항체가 하기 6개 HVR을 포함하는, 항체:

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SYPMN (서열 번호: 17);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGNPTYVQGFTG (서열 번호: 18);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGHTYDSYAFDV (서열 번호: 19);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQVISSSLA (서열 번호: 20);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: AASTLQS (서열 번호: 21); 및

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHLHGYPN (서열 번호: 23).

청구항 32

청구항 30 또는 31에 있어서, 상기 항체가 하기 중쇄 가변 영역 FR을 추가로 포함하는, 항체:

하기를 포함하는 FR-H1: 하기의 아미노산 서열: EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCASGYTFT (서열 번호: 24);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGHGLEWMG (서열 번호: 25);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (서열 번호: 26); 및

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTMTVTVSS (서열 번호: 27).

청구항 33

청구항 30에 있어서, 상기 항체가 하기 6개 HVR을 포함하는, 항체:

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SYPMN (서열 번호: 17);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGNPTYVQGFTG (서열 번호: 18);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGHTYDSYAFDV (서열 번호: 19);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQVISSSLA (서열 번호: 20);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: AASTLQS (서열 번호: 21); 및

하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHLHGYPN (서열 번호: 28).

청구항 34

청구항 33에 있어서, 상기 항체가 하기 중쇄 가변 영역 FR을 추가로 포함하는, 항체:

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: QVQLVQSGSDLKKPGASVRVSCASGYTFT (서열 번호: 29);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGHGLEWMG (서열 번호: 25);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (서열 번호: 26); 및

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTMTVTVSS (서열 번호: 27).

청구항 35

청구항 30 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 하기 경쇄 가변 영역 FR을 추가로 포함하는, 항체:

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPTFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 30);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQNPGKAPKLLIY (서열 번호: 31);

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFVTYYC (서열 번호: 32); 및

하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 33).

청구항 36

인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체로서, 상기 항체는 하기를 포함하는, 항체: (a) 서열 번호: 34 또는 35의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 (VH); (b) 서열 번호: 36의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL); 또는 (c) (a)에서의 중쇄 가변 영역 및 (b)에서의 경쇄 가변 영역.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 상기 항체가 하기를 포함하는, 항체: (a) 서열 번호: 34의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 (VH); (b) 서열 번호: 36의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL); 또는 (c) (a)에서의 중쇄 가변 영역 및 (b)에서의 경쇄 가변 영역.

청구항 38

청구항 36에 있어서, 상기 항체가 하기를 포함하는, 항체: (a) 서열 번호: 35의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 (VH); (b) 서열 번호: 36의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL); 또는 (c) (a)에서의 중쇄 가변 영역 및 (b)에서의 경쇄 가변 영역.

청구항 39

인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체로서, 상기 항체는 하기를 포함하는, 항체: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 (VH); (b) 서열 번호: 38의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL); 또는 (c) (a)에서의 중쇄 가변 영역 및 (b)에서의 경쇄 가변 영역.

청구항 40

인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체로서, 상기 항체는 하기를 포함하는, 항체: (a) 서열 번호: 39의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 (VH); (b) 서열 번호: 40의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL); 또는 (c) (a)에서의 중쇄 가변 영역 및 (b)에서의 경쇄 가변 영역.

청구항 41

청구항 1 내지 21, 25 내지 29, 및 36 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 토끼 TIGIT에 결합할 수 있는, 항체.

청구항 42

청구항 1 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 TIGIT 및 시노몰구스 원숭이 (시노몰구스) TIGIT 둘 모두에 결합할 수 있으나, 무린 TIGIT에는 결합할 수 없는, 항체.

청구항 43

청구항 42에 있어서, 상기 항체는 약 10 nM 이하의 Kd로 인간 TIGIT에 결합하고 약 10 nM 이하의 Kd로 시노물구스 TIGIT에 결합하는, 항체.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 상기 항체가 약 0.1 nM 내지 약 1 nM의 Kd로 인간 TIGIT에 결합하고, 그리고 약 0.5 nM 내지 약 1 nM의 Kd로 시노물구스 TIGIT에 결합하는, 항체.

청구항 45

청구항 44에 있어서, 상기 항체는 약 0.1 nM 이하의 Kd로 인간 TIGIT에 결합하고, 그리고 약 0.5 nM 이하의 Kd로 시노물구스 TIGIT에 결합하는, 항체.

청구항 46

청구항 1 내지 45 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 길항제 항체인, 항체.

청구항 47

청구항 46에 있어서, 상기 길항제 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하거나 폴리오바이러스 수용체 (PVR)와 TIGIT의 상호작용을 억제하거나 차단하는, 항체.

청구항 48

청구항 47에 있어서, 상기 길항제 항체는 PVR로의 TIGIT 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 억제하는, 항체.

청구항 49

청구항 46 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, 상기 길항제 항체가 10 nM 이하의 IC50 값으로 인간 TIGIT의 인간 PVR로의 결합을 억제하거나 차단하는, 항체.

청구항 50

청구항 46 내지 49 중 어느 한 항에 있어서, 상기 길항제 항체가 1 nM 내지 약 10 nM의 IC50 값으로 인간 TIGIT의 인간 PVR로의 결합을 억제하거나 차단하는, 항체.

청구항 51

청구항 46 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 길항제 항체가 50 nM 이하의 IC50 값으로 시노물구스 TIGIT의 시노물구스 PVR로의 결합을 억제하거나 차단하는, 항체.

청구항 52

청구항 51에 있어서, 상기 길항제 항체가 1 nM 내지 약 50 nM의 IC50 값으로 시노물구스 TIGIT의 시노물구스 PVR로의 결합을 억제하거나 차단하는, 항체.

청구항 53

청구항 52에 있어서, 상기 길항제 항체가 1 nM 내지 약 5 nM의 IC50 값으로 시노물구스 TIGIT의 시노물구스 PVR로의 결합을 억제하거나 차단하는, 항체.

청구항 54

청구항 1 내지 45 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 효능제 항체인, 항체.

청구항 55

청구항 54에 있어서, 상기 효능제 항체가 TIGIT에 특이적으로 결합하고, 그리고 CD226 또는 CD96과의 PVR의 상

호작용을 자극하는, 항체.

청구항 56

청구항 55에 있어서, 상기 효능제 항체가 TIGIT에 특이적으로 결합하고 CD226 및 CD96과의 PVR의 상호작용을 자극하는, 항체.

청구항 57

청구항 56에 있어서, 상기 효능제 항체가 TIGIT에 특이적으로 결합하고 인간 CD226 및 인간 CD96과의 인간 PVR의 상호작용을 자극하는, 항체.

청구항 58

청구항 56에 있어서, 상기 효능제 항체가 TIGIT에 특이적으로 결합하고 시노물구스 CD226 및 시노물구스 CD96과의 시노물구스 PVR의 상호작용을 자극하는, 항체.

청구항 59

청구항 1 내지 58 중 어느 한 항의 항체와 TIGIT에 대한 결합에 대하여 경쟁하는, 단리된 항체.

청구항 60

청구항 1 내지 58 중 어느 한 항의 항체와 상동한 에피토프에 결합하는, 단리된 항체.

청구항 61

청구항 1 내지 60 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 단클론성인, 항체.

청구항 62

청구항 1 내지 60 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간, 인간화, 또는 키메라성인, 항체.

청구항 63

청구항 62에 있어서, 상기 프레임워크 서열의 적어도 일부가 인간 공통 프레임워크 서열인, 항체.

청구항 64

청구항 1 내지 63 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 전장 항체인, 항체.

청구항 65

청구항 1 내지 64 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 약 3 ml/kg/일 내지 약 10 ml/kg/일의 정맥내 주입 후 청소율을 갖는, 항체.

청구항 66

청구항 65에 있어서, 상기 항체는 약 3 ml/kg/일 내지 약 8 ml/kg/일의 정맥내 주입 후 청소율을 갖는, 항체.

청구항 67

청구항 1 내지 63 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 TIGIT에 결합하는 항체 단편인, 항체.

청구항 68

청구항 67에 있어서, 상기 항체 단편이 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일쇄 가변 단편 (scFv), 및 (Fab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항체.

청구항 69

청구항 1 내지 68 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 IgG 부류 항체인, 항체.

청구항 70

청구항 69에 있어서, 상기 IgG 부류의 항체가 IgG1 하위부류 항체인, 항체.

청구항 71

청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체를 암호화하는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 72

청구항 71의 폴리뉴클레오티드를 포함하는, 벡터.

청구항 73

청구항 72의 벡터를 포함하는, 숙주 세포.

청구항 74

청구항 73에 있어서, 상기 숙주 세포가 원핵생물인, 숙주 세포.

청구항 75

청구항 74에 있어서, 상기 숙주 세포는 *에스케리치아 콜라이*인, 숙주 세포.

청구항 76

청구항 73에 있어서, 상기 숙주 세포가 진핵생물인, 숙주 세포.

청구항 77

청구항 76에 있어서, 상기 숙주세포가 293 세포, CHO 세포, 효모 세포, 또는 식물 세포인, 숙주 세포.

청구항 78

청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체의 생산 방법으로서,

배양 배지에서 청구항 73의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 79

청구항 78에 있어서, 상기 숙주 세포 또는 배양 배지로부터 상기 항체를 회수하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 80

청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체 및 세포독성제를 포함하는, 면역곤주게이트.

청구항 81

청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체를 포함하는 조성물.

청구항 82

청구항 81에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 83

청구항 82에 있어서, 상기 조성물은 약제학적 조성물인, 조성물.

청구항 84

청구항 81 내지 83 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 PD-1 축 결합 길항제 또는 추가 치료제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 85

약제로서 사용하기 위한, 청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체.

청구항 86

암의 치료 또는 이의 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는데 사용하기 위한, 청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체.

청구항 87

청구항 86에 있어서, 상기 암은 비-소형 세포 폐암, 소형 세포 폐암, 신장 세포암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선암, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종 (mycoses fungoide), 메르켈 세포암 및 혈액학적 악성종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항체.

청구항 88

청구항 87에 있어서, 상기 골수종이 다발성 골수종 (MM)인, 항체.

청구항 89

면역-관련 질환의 치료 또는 이의 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는데 사용하기 위한, 청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체.

청구항 90

청구항 89에 있어서, 상기 면역-관련 질환이 T 세포 기능이상 장애와 연관된, 항체.

청구항 91

청구항 90에 있어서, 상기 T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 하는, 항체.

청구항 92

청구항 89 내지 91 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역-관련 질환은 미해결 급성 감염, 만성 감염 및 종양 면역성으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항체.

청구항 93

청구항 1 내지 70 중 어느 한 항에 있어서, 면역 반응 또는 작용의 증가, 증진, 또는 자극을 필요로 하는 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나, 또는 자극하는데 사용하기 위한, 항체.

청구항 94

암의 치료 또는 이의 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 약물의 제조에서의, 청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체의 용도.

청구항 95

청구항 94에 있어서, 상기 암은 비-소형 세포 폐암, 소형 세포 폐암, 신장 세포암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선암, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종 (mycoses fungoide), 메르켈 세포암 및 혈액학적 악성종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 96

청구항 95에 있어서, 상기 골수종은 MM인, 용도.

청구항 97

면역-관련 질환의 치료 또는 이의 진행의 지연을 필요로 하는 대상체에서 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 약물의 제조에서의, 청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체의 용도.

청구항 98

청구항 97에 있어서, 상기 면역-관련 질환이 T 세포 기능이상 장애와 연관된, 용도.

청구항 99

청구항 98에 있어서, 상기 T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 하는, 용도.

청구항 100

청구항 97 내지 99 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역-관련 질환은 미해결 급성 감염, 만성 감염 및 종양 면역성으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

청구항 101

면역 반응 또는 작용의 증가, 증진, 또는 자극을 필요로 하는 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극시키기 위한 약제의 제조에 있어서의, 청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체의 용도.

청구항 102

대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법으로서,

상기 대상체에 청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체의 유효량을 투여하여, 이로써 상기 대상체에서 상기 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 103

청구항 102에 있어서, 상기 암은 비-소형 세포 폐암, 소형 세포 폐암, 신장 세포암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선암, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종 (mycoses fungoide), 메르켈 세포암 및 혈액학적 악성 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 104

청구항 103에 있어서, 상기 골수종은 MM인, 방법.

청구항 105

대상체에서 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 방법으로서,

상기 대상체에 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체의 유효량을 투여하여, 이로써 상기 대상체에서 상기 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 106

청구항 105에 있어서, 상기 면역-관련 질환이 T 세포 기능이상 장애와 연관된, 방법.

청구항 107

청구항 106에 있어서, 상기 T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 하는, 방법.

청구항 108

청구항 105 내지 107 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역-관련 질환은 미해결 급성 감염, 만성 감염 및 종양 면역성으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 109

대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극하는 방법으로서,

상기 대상체에 청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체의 유효량을 투여하여, 이로써 상기 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 110

청구항 102 내지 109 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 축 결합 길항제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 111

청구항 110에 있어서, 상기 PD-1 축 결합 길항제가 상기 항체의 상기 투여 이전에, 또는 이에 후속하여 투여되는, 방법.

청구항 112

청구항 110에 있어서, 상기 PD-1 축 결합 길항제가 상기 항체와 동시에 투여되는, 방법.

청구항 113

청구항 110 내지 112 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 축 결합 길항제가 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 114

청구항 113에 있어서, 상기 PD-1 축 결합 길항제가 PD-1 결합 길항제인, 방법.

청구항 115

청구항 114에 있어서, 상기 PD-1 결합 길항제는 이의 리간드 결합 상대로의 PD-1의 결합을 억제하는, 방법.

청구항 116

청구항 115에 있어서, 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-L1으로의 PD-1의 결합을 억제하는, 방법.

청구항 117

청구항 115에 있어서, 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-L2으로의 PD-1의 결합을 억제하는, 방법.

청구항 118

청구항 115에 있어서, 상기 PD-1 결합 길항제는 PD-L1 및 PD-L2 둘 모두로의 PD-1의 결합을 억제하는, 방법.

청구항 119

청구항 115 내지 118 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-1 결합 길항제가 항-PD-1 항체인, 방법.

청구항 120

청구항 115에 있어서, 상기 PD-1 결합 길항제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법: MDX 1106 (니볼루맵), MK-3475 (렘브로리주맵), CT-011 (피딜리주맵), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810, 및 BGB-108.

청구항 121

청구항 113에 있어서, 상기 PD-1 축 결합 길항제가 PD-L1 결합 길항제인, 방법.

청구항 122

청구항 121에 있어서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-1으로의 PD-L1의 결합을 억제하는, 방법.

청구항 123

청구항 121에 있어서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 B7-1으로의 PD-L1의 결합을 억제하는, 방법.

청구항 124

청구항 121에 있어서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-1 및 B7-1 둘 모두로의 PD-L1의 결합을 억제하는, 방법.

청구항 125

청구항 121 내지 124 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-L1 결합 길항제가 항-PD-L1 항체인, 방법.

청구항 126

청구항 125에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법: MPDL3280A (아테조리주맙), YW243.55.S70, MDX-1105, MEDI4736 (두르발루맙), 및 MSB0010718C (아벨루맙).

청구항 127

청구항 126에 있어서, 상기 항체는 MPDL3280A인, 방법.

청구항 128

청구항 113에 있어서, 상기 PD-1 측 결합 길항제가 PD-L2 결합 길항체인, 방법.

청구항 129

청구항 128에 있어서, 상기 PD-L2 결합 길항제가 항-PD-L2 항체인, 방법.

청구항 130

청구항 128에 있어서, 상기 PD-L2 결합 길항제는 면역접합체인, 방법.

청구항 131

청구항 102 내지 130 중 어느 한 항에 있어서, OX40 결합 효능제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 132

청구항 131에 있어서, 상기 OX40 결합 효능제는 상기 항체 및/또는 상기 PD-1 측 결합 길항제의 상기 투여 이전에, 또는 이에 후속하여 투여되는, 방법.

청구항 133

청구항 131에 있어서, 상기 OX40 결합 효능제는 상기 항체 및/또는 상기 PD-1 측 결합 길항제와 동시에 투여되는, 방법.

청구항 134

청구항 131 내지 133 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 결합 효능제는 OX40 효능제 항체, OX40L 효능제 단편, OX40 올리고머성 수용체, 및 OX40 면역접합체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 135

청구항 134에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 인간 OX40을 발현하는 세포를 고갈시키는, 방법.

청구항 136

청구항 135에 있어서, 상기 인간 OX40을 발현하는 상기 세포가 CD4+ 효과기 T 세포인, 방법.

청구항 137

청구항 135에 있어서, 상기 인간 OX40을 발현하는 상기 세포가 조절 T (Treg) 세포인, 방법.

청구항 138

청구항 135 내지 137 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고갈이 ADCC 및/또는 식세포작용에 의한 것인, 방법.

청구항 139

청구항 134 내지 138 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 약 1 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합하는, 방법.

청구항 140

청구항 139에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 약 0.45 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합하는, 방법.

청구항 141

청구항 140에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 약 0.4 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합하는, 방법.

청구항 142

청구항 134 내지 141 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 이하의 EC50으로 인간 OX40에 결합하는, 방법.

청구항 143

청구항 142에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 이하의 EC50으로 인간 OX40에 결합하는, 방법.

청구항 144

청구항 134 내지 143 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 상기 OX40 효능제 항체로의 처리 이전의, 증식 및/또는 사이토카인 생산과 비교하여, 상기 CD4+ 효과기 T 세포 증식을 증가시키고/시키거나 상기 CD4+ 효과기 T 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시키는, 방법.

청구항 145

청구항 134 내지 144 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 기억 T 세포 증식 및/또는 기억 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시키는, 방법.

청구항 146

청구항 144 또는 145에 있어서, 상기 사이토카인 생성이 IFN- γ 생성인, 방법.

청구항 147

청구항 134 내지 146 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 Treg 작용을 억제하는, 방법.

청구항 148

청구항 147에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 효과기 T 세포 작용의 Treg 억제작용을 억제하는, 방법.

청구항 149

청구항 148에 있어서, 효과기 T 세포 작용이 효과기 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 생성인, 방법.

청구항 150

청구항 148 또는 149에 있어서, 상기 효과기 T 세포가 CD4+ 효과기 T 세포인, 방법.

청구항 151

청구항 134 내지 150 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 OX40을 발현하는 표적 세포에서 OX40 신호 형질도입을 증가시키는, 방법.

청구항 152

청구항 151에 있어서, OX40 신호 형질도입이 NF κ B 다운스트림 신호전달을 모니터링함에 의해 검출되는, 방법.

청구항 153

청구항 134 내지 152 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체는 인간 효과기 세포에 대한 결합을 제거하는 돌연변이를 포함하는 변이체 IgG1 Fc 폴리펩티드를 포함하고, 그리고 천연 서열 IgG1 Fc 부분을 포함하는 상기 OX40 효능제 항체에 비해 감소된 활성을 갖는, 방법.

청구항 154

청구항 153에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 DANA 돌연변이를 포함하는 변이체 IgG1 Fc 폴리펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 155

청구항 134 내지 154 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 하기를 포함하는, 방법: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 278, 279 또는 280의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 281, 282, 283, 284, 285 또는 286의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 287, 288, 또는 289로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 또는 299의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 156

청구항 155에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 하기를 포함하는 방법: (a) 서열 번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 292로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 157

청구항 155에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 하기를 포함하는 방법: (a) 서열 번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 297로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 158

청구항 155에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 하기를 포함하는 방법: (a) 서열 번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 298로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 159

청구항 134 내지 158 중 어느 한 항에 있어서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함하는, 방법: 서열 번호: 300 내지 325 중 임의의 것의 아미노산 서열에 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 VH 서열.

청구항 160

청구항 159에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체는 하기를 포함하는, 방법: 서열 번호: 300의 아미노산 서열에 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 VH 서열.

청구항 161

청구항 160에 있어서, 서열 번호: 300에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실된, 방법.

청구항 162

청구항 159 내지 161 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 하기로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함하는 VH를 포함하는 방법: (a) 서열 번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호:

281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

청구항 163

청구항 134 내지 162 중 어느 한 항에 있어서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함하는, 방법: 서열 번호: 326 내지 351 중 임의의 것의 아미노산 서열에 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 VL 서열.

청구항 164

청구항 163에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체는 하기를 포함하는, 방법: 서열 번호: 326의 아미노산 서열에 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 VL.

청구항 165

청구항 164에 있어서, 서열 번호: 326에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입, 및/또는 결실된, 방법.

청구항 166

청구항 162 내지 165 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 하기로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함하는 VL을 포함하는 방법: (a) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

청구항 167

청구항 134 내지 166 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 하기를 포함하는, 방법: (a) 서열 번호: 300의 VH 서열; (b) 서열 번호: 326의 VL 서열; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 서열 및 (b)에서와 같은 VL 서열.

청구항 168

청구항 134 내지 166 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 하기를 포함하는, 방법: (a) 서열 번호: 319의 VH 서열; (b) 서열 번호: 345의 VL 서열; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 서열 및 (b)에서와 같은 VL 서열.

청구항 169

청구항 134 내지 166 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 하기를 포함하는, 방법: (a) 서열 번호: 320의 VH 서열; (b) 서열 번호: 346의 VL 서열; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 서열 및 (b)에서와 같은 VL 서열.

청구항 170

청구항 134 내지 154 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 항체 L106, 항체 ACT35, MEDI6469, 또는 MEDI0562인 방법.

청구항 171

청구항 134 내지 170 중 어느 한 항에 있어서, 상기 OX40 효능제 항체가 전장 IgG1 항체인 방법.

청구항 172

청구항 134에 있어서, 상기 OX40 면역접합체가 삼량체 OX40-Fc 단백질인, 방법.

청구항 173

청구항 102 내지 172 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가의 면역 공-억제성 수용체를 감소시키거나 억제하는 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 174

청구항 173에 있어서, 상기 하나 이상의 추가의 면역 공-억제성 수용체가 PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA,

VISTA, B7H4, 및 CD96으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 175

청구항 102 내지 174 중 어느 한 항에 있어서, 추가 치료제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 176

청구항 175에 있어서, 상기 추가 치료제가 화학치료제인, 방법.

청구항 177

청구항 102 내지 176 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 피하로, 정맥내로, 근육내로, 국소적으로, 경구로, 경피적으로, 복강내로, 안와내로, 이식에 의해, 흡입에 의해, 척추강내로, 심실내로, 또는 비강내로 투여되는, 방법.

청구항 178

청구항 102 내지 177 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.

청구항 179

청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체 및 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 항체를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 180

청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체 및 대상체에서 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 항체를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 181

청구항 1 내지 70 중 어느 한 항의 항체 및 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극시키기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 182

청구항 179 내지 181 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록

[0002] 본원은 ASCII 포맷으로 전자 형식으로 제출되어, 그 전체가 참조로 본원에 편입된 서열 목록을 포함한다. 2016년 9월 22일에 작성된 상기의 ASCII 사본은 파일명을 "50474-120W03_Sequence_Listing_9_22_16_ST25"라고 하고, 크기는 209,318 바이트이다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 항-TIGIT (Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T-세포 면역수용체) 항체 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 면역-관련 질환 (예를 들어, 암)은 정상 생리학에서 외상 또는 손상에 응답하고 외상 또는 손상으로부터의 복구를 개시하고 선천성 및 후천성 방어를 증가시키기 위해 중요한 복잡한 생물학적 경로의 현상 또는 결과이다. 질환 또는 병리는 이들 정상적 생리학적 경로가 반응의 강도와 직접적으로 관련된 (예를 들어, 비정상적 조절 또

는 과도한 자극의 결과로서) 또는 자기 반응으로서 추가의 외상 또는 손상을 유발하는 경우 발생한다.

[0006] 이들 질환의 기원은 종종 단단계 경로 및 종종 다중 상이한 생물학적 시스템/경로를 수반하지만, 이들 경로 중 1종 이상의 중요한 지점에서의 개입은 완화 또는 치료 효과를 가질 수 있다. 치료적 개입은 해로운 과정/경로의 길항작용 또는 유익한 과정/경로의 자극에 의해 발생할 수 있다.

[0007] 많은 면역 관련된 질환은 공지되어 있고 광범위하게 연구되어 왔다. 그와 같은 질환은 암(신생물형성), 면역-매개된 염증성 질환, 비-면역-매개된 염증성 질환, 감염성 질환, 및 면역결핍 질환을 포함한다.

[0008] T 림프구 (T 세포)는 포유동물 면역 반응의 중요한 성분이다. T 세포는 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 내의 유전자에 의해 암호화된 자기-분자와 관련된 항원을 인식한다. 항원은 항원 제공 세포 (APC), 바이러스 감염 세포, 암 세포, 이식편 등의 표면 상에 MHC 분자와 함께 나타날 수 있다. 상기 T 세포 시스템은 숙주 포유동물에게 건강을 위협하는 이들 변형된 세포를 제거한다. T 세포는 헬퍼 T 세포 및 세포독성 T 세포를 포함한다. 헬퍼 T 세포는 APC에서 항원-MHC 복합체의 인식 후 광범위하게 증식한다. 헬퍼 T 세포는 또한, B 세포, 세포독성 T 세포 및 면역 반응에 참여하는 다양한 다른 세포의 활성화에 증주적 역할을 하는 다양한 사이토카인 (즉, 림포카인)을 분비한다.

[0009] 조절 T 세포 (Treg)는 자가-반응성 면역 반응의 억제에 결정적인 역할을 하는 헬퍼 T 세포의 서브세트이고 만성적 염증의 부위 예컨대 종양 조직에서 종종 발견된다. Treg는 CD25, CTLA4, GITR, 및 뉴로펩틴-1 (NRP-1)의 높은 세포 표면 발현에 의해 표현형적으로 정의되고 전사 인자 FOXP3의 조절하에 있다. Treg는 접촉-의존성 기작 및 사이토킨 생성을 통해 활성화된 T 세포에 대해 억제 기능을 수행한다. Treg는 또한 수지상 세포 (DC) 상의 리간드와 직접적인 상호작용, 예를 들어, CD40L 연결 및 인돌아민 2,3-디옥시게나제 (IDO)의 유도를 유발하는 DC 상의 B7 분자와 CTLA4 상호작용에 의해 면역 반응을 조절한다. DC는 자체 또는 비-자체 항원에 대한 면역력 또는 내성을 유도할 수 있는 전문 APC이다. DC-확대된 Treg는 시험관내 동종이식편 반응을 억제하고 적응성으로 전달되는 경우, 적당한 Treg는 NODscid 마우스에서 당뇨병을 억제하거나, 실험적으로 천식을 유도하였다. DC 상의 리간드와 Treg의 특이적 상호작용은 또한 마우스에서 GITR의 개입과 같은 이들의 억제 기능을 폐지시킬 수 있고, 이는 DC가 Treg 작용을 조절하는데 있어서 다원적 역할을 할 수 있음을 시사한다.

[0010] CTLA4 및 GITR의 분자는 각각 동시-자극/-억제 분자의 CD28-B7 및 TNF-슈퍼패밀리 내에 한정된 리간드를 대표한다. 이들 분자는 Treg 상에 고도로 발현되지만 전형적으로 활성화된 T 세포 상에서 상향조절된다. 보다 최근에, TIGIT (Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T-세포 면역수용체에 대해)로 지정된 단백질은 IgV 도메인, 막관통 도메인 및 2개의 추정 면역수용체 티로신 억제 (ITIM) 모티프를 갖는 T 세포에서 특이적으로 발현되는 세포 표면-결합된 단백질로서 동정되었다. TIGIT는 NK 세포 뿐만 아니라 특히 Treg 및 기억 T 세포 서브세트 상에서 발현되는 것으로 나타났다. 면역-관련 장애 및 특히 암의 새로운 치료제 및 치료 방법에 대해 충족되지 않는 필요성이 있기 때문에, 예상치 않게 효과적인 치료학적 조성물, 예를 들어, 항-TIGIT 항체 및 이의 조성물, 및 면역-관련 장애 및 암의 치료 방법이 본원에 기재되어 있고 상기 방법은 TIGIT와 이의 결합 파트너의 상호작용을 조절함을 포함한다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은 항-TIGIT (Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T-세포 면역수용체) 항체 및 예를 들어, 결합 친화성, 교차-반응성, 약동학적 및/또는 발현을 포함하는 개선된 성질들을 갖는 이의 변이체를 제공한다. 특히, 본 발명은 항-TIGIT 항체 및 예를 들어, 인간 TIGIT로의 높은 결합 친화성; 인간 TIGIT, 시노물구스 원숭이 (cyno) TIGIT, 및/또는 토끼 TIGIT 간의 교차-반응성; 시노물구스에서 요구될 수 있는 제거 성질; 및 항체 및 이의 변이체에 높은 안정성을 부여하는 생화학적 및 생물물리학적 성질을 갖는 이의 변이체를 제공한다.

[0012] 일 양태에서, 본 발명은 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체를 특징으로 하며, 여기서 상기 항체는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Ser78, Ser80, 및 Lys82 중 하나 이상을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 하나의 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Ser80 및 Lys82를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Ser78, Ser80, 및 Lys82 를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Ala67을 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 Glu60, Leu65, 및 Ile68 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 Gln56, Asn70, Leu73, 및 His111 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 Thr55, Asn58, Asp63, Gln64, His76, Ile77, 및 Pro79 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아

미노산 잔기를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Thr55, Gln56, Asn58, Glu60, Asp63, Gln64, Leu65, Ala67, Ile68, Asn70, Leu73, His76, Ile77, Ser78, Pro79, Ser80, Lys82, 및 His111 로 이루어진다.

[0013] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체를 특징으로 하며, 여기서 상기 항체는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Thr55, Ser80, 및 Lys82 중 하나 이상을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Lys82 를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Thr55, Ser80, 및 Lys82 를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Gln56을 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Ile77 또는 Pro79 를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Ile77 및 Pro79 를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Asn58 또는 Glu60 을 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Asn58 및 Glu60 을 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 Leu65, Ile68, Leu73, His76, Ser78, 및 His111 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Leu65, Ile68, Leu73, His76, Ser78, 및 His111을 추가로 포함한다. 여전히 또 다른 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 Thr55, Gln56, Asn58, Glu60, Leu65, Ile68, Leu73, His76, Ile77, Ser78, Pro79, Ser80, Lys82, 및 His111로 이루어진다.

[0014] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체를 특징으로 하며, 여기서 상기 항체는 중쇄 가변 영역 아미노산 잔기 Asn32, Tyr52, Arg52b, Phe53, Lys54, Tyr56, Asp58, Tyr99, Asp100, Leu100a, Leu100b, 및 Ala100c 및 경쇄 가변 영역 아미노산 잔기 Tyr27d, Tyr92, Ser93, Thr94, 및 Phe96로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 파라토프를 포함한다. 하나의 구현예에서, 파라토프는 중쇄 가변 영역 아미노산 잔기 Asn32, Tyr52, Arg52b, Phe53, Lys54, Tyr56, Asp58, Tyr99, Asp100, Leu100a, Leu100b, 및 Ala100c 및 경쇄 가변 영역 아미노산 잔기 Tyr27d, Tyr92, Ser93, Thr94, 및 Phe96으로 이루어진다. 상기 임의의 양태에서, 항체는 토끼 TIGIT에 결합할 수 있다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체를 특징으로 하며, 여기서 상기 항체는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Gln53, His111, 및 Tyr113으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 Gln56을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 에피토프는 인간 TIGIT의 Glu60, Leu65, Ile68, Asn70, Leu73, 및 His76 을 추가로 포함한다.

[0016] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체를 특징으로 하며, 여기서 상기 항체는 하기 6개 초가변 영역 (HVR)을 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SNSAAWN (서열 번호: 1); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: KTYRFRKWSYAVSVKG (서열 번호: 2); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: ESTTYDLLAGPFYD (서열 번호: 3); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: KSSQTVLYSSNNKKYLA (서열 번호: 4); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: WASTRES (서열 번호: 5); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QQYYSTPFT (서열 번호: 6). 일부 구현예에서, 항체는 하기 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FR)을 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호: 7); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGQPPLLIIY (서열 번호: 8); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPDRFSGSGGTDFLTISLQAEDVAVYYC (서열 번호: 9); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGPGTKVEIK (서열 번호: 10). 일부 구현예에서, 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FR을 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 11) (여기서 X₁ 은 Q 또는 E임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14). 일부 구현예에서, 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FR을 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 15); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14). 일부 구현예에서, 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FR을 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 16); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS

(서열 번호: 14). 일부 구현예에서, 항체는 토끼 TIGIT에 결합할 수 있다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체를 특징으로 하며, 여기서 상기 항체는 하기 6개 HVR을 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SYPMN (서열 번호: 17); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGNPTYVQGFTG (서열 번호: 18); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGHTYDSYAFDV (서열 번호: 19); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQVISSSLA (서열 번호: 20); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: AASTLQS (서열 번호: 21); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHLHGYPX₁N (서열 번호: 22), 여기서 X₁는 C 또는 S이다. 일부 구현예에서, 항체는 하기 6개 HVR을 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SYPMN (서열 번호: 17); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGNPTYVQGFTG (서열 번호: 18); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGHTYDSYAFDV (서열 번호: 19); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQVISSSLA (서열 번호: 20); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: AASTLQS (서열 번호: 21); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHLHGYPSN (서열 번호: 23). 일부 구현예에서, 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FR을 추가로 포함한다: 하기를 포함하는 FR-H1: 하기의 아미노산 서열: EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSKASGYTFT (서열 번호: 24); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGHGLEWMG (서열 번호: 25); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (서열 번호: 26); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTMTVSS (서열 번호: 27). 일부 구현예에서, 항체는 하기의 6개의 HVR을 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SYPMN (서열 번호: 17); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGNPTYVQGFTG (서열 번호: 18); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGHTYDSYAFDV (서열 번호: 19); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQVISSSLA (서열 번호: 20); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: AASTLQS (서열 번호: 21); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHLHGYPCN (서열 번호: 28). 일부 구현예에서, 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FR을 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: QVQLVQSGSDLKKPGASVRVSKASGYTFT (서열 번호: 29); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGHGLEWMG (서열 번호: 25); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (서열 번호: 26); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTMTVSS (서열 번호: 27). 일부 구현예에서, 항체는 하기 경쇄 가변 영역 FR을 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPTFLSASVGDRTITC (서열 번호: 30); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQNPGKAPKLLIY (서열 번호: 31); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFVITYC (서열 번호: 32); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 33).

[0018] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체를 특징으로 하며, 여기서 상기 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 34 또는 35의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 (VH); (b) 서열 번호: 36의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL); 또는 (c) (a)에서의 중쇄 가변 영역 및 (b)에서의 경쇄 가변 영역. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 34의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 서열; (b) 서열 번호: 36의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL); 또는 (c) (a)에서의 중쇄 가변 영역 및 (b)에서의 경쇄 가변 영역. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 35의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역(VH) 서열; (b) 서열 번호: 36의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL); 또는 (c) (a)에서의 중쇄 가변 영역 및 (b)에서의 경쇄 가변 영역. 일부 구현예에서, 항체는 토끼 TIGIT에 결합할 수 있다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체를 특징으로 하며, 여기서 상기 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 37의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 (VH); (b) 서열 번호: 38의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL); 또는 (c) (a)에서의 중쇄 가변 영역 및 (b)에서의 경쇄 가변 영역.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 인간 TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체를 특징으로 하며, 여기서 상기 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 39의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 (VH); (b) 서열 번호: 40의 아미노산 서열과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 (VL); 또는 (c) (a)에서의 중쇄 가변 영역 및 (b)에서의 경쇄 가변 영역.

[0021] 상기 기술된 양태 중 임의의 것에서, 상기 항체는 인간 TIGIT 및 시노몰구스 원숭이 (시노몰구스) TIGIT 둘 모두에 결합할 수 있으나, 무린 TIGIT에는 결합할 수 없다. 일부 구현예에서, 항체는 약 10 nM 이하의 K_d로 인간

TIGIT에 결합하고 약 10 nM 이하의 Kd로 시노물구스 TIGIT에 결합한다. 일부 구현예에서, 상기 항체가 약 0.1 nM 내지 약 1 nM의 Kd로 인간 TIGIT에 결합하고 약 0.5 nM 내지 약 1 nM의 Kd로 시노물구스 TIGIT에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체는 약 0.1 nM 이하의 Kd로 인간 TIGIT에 결합하고 약 0.5 nM 이하의 Kd로 시노물구스 TIGIT에 결합한다.

[0022] 상기된 임의의 양태에서, 항체는 길항제 항체 또는 효능제 항체일 수 있다.

[0023] 일부 구현예에서, 길항제 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하거나 폴리오파이러스 수용체 (PVR)와 TIGIT의 상호작용을 억제하거나 차단한다. 일부 구현예에서, 길항제 항체는 PVR로의 TIGIT 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 억제한다. 일부 구현예에서, 길항제 항체는 10 nM 이하의 IC50 값으로 인간 PVR로의 인간 TIGIT의 결합을 억제하거나 차단한다. 일부 구현예에서, 길항제 항체는 1 nM 내지 약 10 nM의 IC50 값으로 인간 PVR로의 인간 TIGIT의 결합을 억제하거나 차단한다. 일부 구현예에서, 길항제 항체는 50 nM 이하의 IC50 값으로 시노물구스 PVR로의 시노물구스 TIGIT의 결합을 억제하거나 차단한다. 일부 구현예에서, 길항제 항체는 1 nM 내지 약 50 nM의 IC50 값으로 시노물구스 PVR로의 시노물구스 TIGIT의 결합을 억제하거나 차단한다. 일부 구현예에서, 길항제 항체는 1 nM 내지 약 5 nM의 IC50 값으로 시노물구스 PVR로의 시노물구스 TIGIT의 결합을 억제하거나 차단한다.

[0024] 일부 구현예에서, 효능제 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하고, PVR의 CD226 또는 CD96과의 상호작용을 자극한다. 일부 구현예에서, 효능제 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하고, PVR의 CD226 및 CD96과의 상호작용을 자극한다. 일부 구현예에서, 효능제 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하고, 인간 PVR의 인간 CD226 및 인간 CD96과의 상호작용을 자극한다. 일부 구현예에서, 효능제 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하고, 시노물구스 PVR의 시노물구스 CD226 및 시노물구스 CD96과의 상호작용을 자극한다.

[0025] 또 다른 양태에서, 본 발명은 TIGIT로의 결합에 대해 상기 양태 중 임의의 것의 항체와 경쟁하는 단리된 항체를 특징으로 한다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 양태 중 임의의 것의 항체와 상동한 에피토프에 결합하는 단리된 항체를 특징으로 한다.

[0027] 상기된 양상들 중 어느 하나의 일부 구현예에서, 항체는 단클론성이다. 일부 구현예에서, 항체는 인간, 인간화, 또는 키메라성이다. 일부 구현예에서, 항체는 전장 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 약 10 ml/kg/일 (예컨대, 약 3 ml/kg/일 내지 약 10 ml/kg/일) 미만의 투여 (예컨대, 주입, 예컨대, 정맥내 주입) 후 청소율을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 약 3 ml/kg/일 내지 약 8 ml/kg/일의 청소율을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체의 투여는 포유동물 (예를 들어, 원숭이, 예를 들어, 시노물구스 원숭이 또는 인간)에 대한 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 TIGIT에 결합하는 항체 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, 단일쇄 가변 단편 (scFv) 및 (Fab')₂ 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG 부류 항체이다. 일부 구현예에서, IgG 부류 항체는 IgG1 하위부류 항체이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 약제로서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는데 사용하기 위한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 비-소형 세포 폐암, 소형 세포 폐암, 신장 세포암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선암, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종 (mycoses fungoide), 메르켈 세포암 및 혈액학적 악성종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 다발성 골수종 (MM)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는데 사용하기 위한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 이를 필요로 하는 대상체에서 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는데 사용하기 위한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역-관련 질환은 T 세포 기능이상 장애와 관련된다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 면역-관련 질환은 미해결 급성 감염, 만성 감염 및 중앙 면역성으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 이를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극시키기 위한 것일 수 있다.

[0028] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 항체 중 임의의 것을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 (예컨대, 단리된 폴리뉴클레오티드)를 특징으로 한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 항체를 발현하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는, 벡터 (예컨대, 발현 벡터)를 특징으로 한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 선행 폴리뉴클레오티드 및/또는 벡터를 포함하는, 숙주 세포를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 진핵생물 (예컨대, 포유동물 세포)이다. 일부 구현예에서, 진핵 세포는 293 세포, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, 효모 세포 또는 식물 세포

이다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 원핵 세포이다. 일부 구현예에서, 원핵생물 세포는 *이. 콜라이*이다.

[0029] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 항체를 생산하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 배양 배지에서 임의의 이전의 벡터 (예를 들어, 발현 벡터)를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 숙주 세포 또는 배양 배지로부터 항체를 회수하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어, 포유동물 세포, 예를 들어, 293 세포, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, 효모 세포, 또는 식물 세포이다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 원핵 세포이다. 일부 구현예에서, 원핵생물 세포는 *이. 콜라이*이다.

[0030] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 항체 중 임의의 것 및 제제 (예컨대, 치료제, 예컨대, 세포독성제)를 포함하는 면역공구게이트를 특징으로 한다.

[0031] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항체를 포함하는 조성물을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 진단학적 용도 (예를 들어, TIGIT 발현 수준, 예를 들어, TIGIT 단백질 발현 수준을 검출하기 위해)를 위한 것이다. 일부 구현예에서, 조성물은 약제학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 조성물은 PD-1 축 결합 길항제 또는 추가 치료제를 추가로 포함한다.

[0032] 또 다른 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 약제의 제조에 있어서의 본원에 기술된 항체의 용도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 암은 비-소형 세포 폐암, 소형 세포 폐암, 신장 세포암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선암, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종 (mycoses fungoide), 메르켈 세포암 및 혈액학적 악성종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 골수종은 MM이다. 일부 구현예에서, 약제는 하기로 제형화된다: 정맥내로, 근육내로, 피하로, 국소로, 경구로, 경피로, 복강내로, 안와내로, 이식에 의하여, 흡입으로, 척추강내로, 심실내로, 또는 비강내로. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0033] 또 다른 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 약제의 제조에 있어서의 본원에 기술된 항체의 용도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 면역-관련 질환은 T 세포 기능이상 장애와 관련된다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 면역-관련 질환은 미해결 급성 감염, 만성 감염 및 종양 면역성으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 약제는 하기로 제형화된다: 정맥내로, 근육내로, 피하로, 국소로, 경구로, 경피로, 복강내로, 안와내로, 이식에 의하여, 흡입으로, 척추강내로, 심실내로, 또는 비강내로. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0034] 또 다른 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극시키기 위한 약제의 제조에 있어서의 본원에 기술된 항체의 용도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 약제는 하기로 제형화된다: 정맥내로, 근육내로, 피하로, 국소로, 경구로, 경피로, 복강내로, 안와내로, 이식에 의하여, 흡입으로, 척추강내로, 심실내로, 또는 비강내로. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0035] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 대상체에게 본원에 기재된 유효량의 임의의 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 이상)의 항체를 투여하여 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 비-소형 세포 폐암, 소형 세포 폐암, 신장 세포암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선암, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종 (mycoses fungoide), 메르켈 세포암 및 혈액학적 악성종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 골수종은 MM이다.

[0036] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 대상체에게 본원에 기재된 유효량의 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 이상)의 항체를 투여하여 대상체에서 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역-관련 질환은 T 세포 기능이상 장애와 관련된다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 면역-관련 질환은 미해결 급성 감염, 만성 감염 및 종양 면역성으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0037] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극시키는 방법을 특징으로

하고, 상기 방법은 대상체에게 본원에 기재된 유효량의 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 이상)의 항체를 투여하여 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체에게 PD-1 축 결합 길항제를 투여함을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 PD-1 축 결합 길항제가 상기 항체 투여 이전 또는 이후에 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제는 항체와 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 이의 리간드 결합 상대로의 PD-1 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-L1으로의 PD-1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-L2로의 PD-1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: MDX 1106 (니볼루맙), MK-3475 (팸브로리주맙), CT-011 (피딜리주맙), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810, 및 BGB-108. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제이다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-1으로의 PD-L1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 B7-1으로의 PD-L1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-1 및 B7-1 둘 모두으로의 PD-L1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: MPDL3280A (아테조리주맙), YW243.55.S70, MDX-1105, MEDI4736 (두르발루맙), 및 MSB0010718C (아벨루맙). 일부 구현예에서, 항체는 MPDL3280A이다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제는 PD-L2 결합 길항제이다. 일부 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 항-PD-L2 항체이다. 일부 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 면역접합체이다.

[0038]

일부 구현예에서, 상기된 치료 방법 중 어느 하나는 대상체에게 OX40 결합 효능제를 투여함을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 OX40 결합 효능제는 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제의 투여 이전에, 또는 이에 후속하여 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 OX40 결합 효능제는 항체 및/또는 PD-1 축 결합 길항제와 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, OX40 결합 효능제는 OX40 효능제 항체, OX40L 효능제 단편, OX40 올리고머성 수용체, 및 OX40 면역접합체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 인간 OX40을 발현하는 세포를 고갈시킨다. 일부 구현예에서, 인간 OX40을 발현하는 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다. 일부 구현예에서, 인간 OX40을 발현하는 세포는 조절 T (Treg) 세포이다. 일부 구현예에서, 고갈은 ADCC 및/또는 식세포작용에 의한 것이다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 약 1 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 약 0.45 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 약 0.4 nM 이하의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 0.3 μ g/ml 이하의 EC50으로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 0.2 μ g/ml 이하의 EC50으로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 OX40 효능제 항체로 치료 전에 증식 및/또는 사이토카인 생산에 비교하여 CD4+ 효과기 T 세포 증식을 증가하고 및/또는 CD4+ 효과기 T 세포에 의해 사이토카인 생산을 증가한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 기억 T 세포 증식, 및/또는 기억 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인 생산은 IFN- γ 생산이다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 Treg 작용을 억제한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는, 효과기 T 세포 작용 (예컨대, 효과기 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 생산)의 Treg 억제작용을 억제시킨다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 OX40을 발현하는 표적 세포에서 OX40 신호 형질도입을 증가시킨다. 일부 구현예에서, OX40 신호 형질도입은 NF κ B 다운스트림 신호전달을 모니터링함으로써 검출된다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 인간 효과기 세포에 대한 결합을 제거하는 돌연변이를 포함하는 변이체 IgG1 Fc 폴리펩티드를 포함하고, 그리고 천연 서열 IgG1 Fc 부분을 포함하는 OX40 효능제 항체에 비해 감소된 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 DANA 돌연변이를 포함하는 변이체 IgG1 Fc 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 278, 279 또는 280의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 281, 282, 283, 284, 285 또는 286의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 287, 288, 또는 289로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 또는 299의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 292로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열

번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 297로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 298로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 300-325 중 임의의 것의 아미노산 서열에 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 VH 서열. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 300의 아미노산 서열에 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 VH 서열. 일부 구현예에서, 서열 번호: 300에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환되고, 삽입되고/거나 결실된다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함하는 VH를 포함한다: (a) 서열 번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 326-351 중 임의의 것의 아미노산 서열에 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 VL 서열. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 326의 아미노산 서열에 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 VL. 일부 구현예에서, 서열 번호: 326에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환되고, 삽입되고/거나 결실된다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함하는 VL을 포함한다: (a) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 300의 VH 서열; (b) 서열 번호: 326의 VL 서열; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 서열 및 (b)에서와 같은 VL 서열. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 319의 VH 서열; (b) 서열 번호: 345의 VL 서열; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 서열 및 (b)에서와 같은 VL 서열. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 320의 VH 서열; (b) 서열 번호: 346의 VL 서열; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 서열 및 (b)에서와 같은 VL 서열. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 항체 L106, 항체 ACT35, MEDI6469, 또는 MEDI0562이다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 전장 IgG1 항체이다. 일부 구현예에서, OX40 면역접합체는 삼량체 OX40-Fc 단백질이다.

[0039] 일부 구현예에서, 상기 기술된 치료 방법 중 임의의 것은, 하나 이상의 추가의 면역 공-억제성 수용체를 감소시키거나 억제하는 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가의 면역 공-억제성 수용체는 PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, VISTA, B7H4, 및 CD96으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기된 치료 방법 중 어느 하나는 대상체에게 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 추가 치료제는 화학치료제이다. 일부 구현예에서, 항체는 하기로 투여된다: 정맥내로, 근육내로, 피하로, 국소로, 경구로, 경피로, 복강내로, 안와내로, 이식에 의하여, 흡입으로, 척추강내로, 심실내로, 또는 비강내로. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0040] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 이상)의 항체, 및 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 항체를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 암은 비-소형 세포 폐암, 소형 세포 폐암, 신장 세포암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선암, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종 (mycoses fungoide), 메르켈 세포암 및 혈액학적 악성종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 골수종은 MM이다.

[0041] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 이상)의 항체, 및 대상체에서 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 항체를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 면역-관련 질환은 T 세포 기능 이상 장애와 관련된다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 면역-관련 질환은 미해결 급성 감염, 만성 감염 및 중앙 면역성으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0042] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 하나 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 이상)의 항체, 및 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나, 자극하기 위한 설명서를 포함하는 패

키지 삼입물을 포함하는 키트를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

도면의 간단한 설명

[0043]

도 1a는 CHO-TIGIT 결합 검정의 도식적 다이어그램이다.

도 1b는 인간 TIGIT-발현 CHO 세포 및 FACS에 의해 분석된 바와 같은 다양한 농도에서 지정된 OMT-유래된 항-TIGIT 항체를 사용하여 도 1a에 도시된 CHO-TIGIT 결합 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

도 1c는 시노물구스 원숭이 (시노물구스) TIGIT-발현 CHO 세포 및 FACS에 의해 분석된 바와 같은 다양한 농도에서 지정된 OMT-유래된 항-TIGIT 항체를 사용하여 도 1a에 도시된 CHO-TIGIT 결합 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

도 1d는 인간 TIGIT-발현 CHO 세포 및 FACS에 의해 분석된 바와 같은 다양한 농도에서 지정된 SD-유래된 항-TIGIT 항체를 사용하여 도 1a에 도시된 CHO-TIGIT 결합 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

도 1e는 시노물구스 TIGIT-발현 CHO 세포 및 FACS에 의해 분석된 바와 같은 다양한 농도에서 지정된 SD-유래된 항-TIGIT 항체를 사용하여 도 1a에 도시된 CHO-TIGIT 결합 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

도 2a는 항체 농도의 함수로서 지정된 OMT-유래된 항-TIGIT 항체의 인간 CD4 T 세포로의 결합을 보여주는 그래프이다.

도 2b는 항체 농도의 함수로서 지정된 OMT-유래된 항-TIGIT 항체의 인간 CD8 T 세포로의 결합을 보여주는 그래프이다.

도 2c는 항체 농도의 함수로서 지정된 SD-유래된 항-TIGIT 항체의 인간 CD4 T 세포로의 결합을 보여주는 그래프이다.

도 2d는 항체 농도의 함수로서 지정된 SD-유래된 항-TIGIT 항체의 인간 CD8 T 세포로의 결합을 보여주는 그래프이다.

도 3a는 항체/Fab 농도의 함수로서 인간 PVR-Fc 융합 단백질 코팅된-플레이트, 인간 TIGIT, 및 지정된 항-TIGIT 항체 (Fab 또는 IgG 포맷의 10A7 및 4.1D3.Q1E) 또는 항-CSF1 Fab 대조군을 사용한 차단 ELISA 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

도 3b는 항체/Fab 농도의 함수로서 시노물구스 PVR-Fc 융합 단백질 코팅된-플레이트, 시노물구스 TIGIT, 및 지정된 항-TIGIT 항체 (Fab 또는 IgG 포맷의 10A7 및 4.1D3.Q1E) 또는 항-CSF1 Fab 대조군을 사용한 차단 ELISA 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

도 3c는 항체/Fab 농도의 함수로서 뮤린 PVR-Fc 융합 단백질 코팅된-플레이트, 뮤린 TIGIT, 및 지정된 항-TIGIT 항체 (Fab 또는 IgG 포맷의 10A7 및 4.1D3.Q1E) 또는 항-CSF1 Fab 대조군을 사용한 차단 ELISA 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

도 3d는 도 3a 내지 3c에 기재된 차단 ELISA 검정의 결과를 보여주는 표이다.

도 4a는 CHO-TIGIT PVR 차단 검정의 도식적 다이어그램이다.

도 4b는 인간 TIGIT-발현 CHO 세포 및 FACS에 의해 분석된 바와 같은 다양한 농도에서 지정된 OMT-유래된 항-TIGIT 항체를 사용하여 도 4a에 도시된 CHO-TIGIT PVR 차단 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

도 4c는 시노물구스 TIGIT-발현 CHO 세포 및 FACS에 의해 분석된 바와 같은 다양한 농도에서 지정된 OMT-유래된 항-TIGIT 항체를 사용하여 도 4a에 도시된 CHO-TIGIT PVR 차단 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

도 4d는 인간 TIGIT-발현 CHO 세포 및 FACS에 의해 분석된 바와 같은 다양한 농도에서 지정된 SD-유래된 항-TIGIT 항체를 사용하여 도 4a에 도시된 CHO-TIGIT PVR 차단 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

도 4e는 시노물구스 TIGIT-발현 CHO 세포 및 FACS에 의해 분석된 바와 같은 다양한 농도에서 지정된 SD-유래된 항-TIGIT 항체를 사용하여 도 4a에 도시된 CHO-TIGIT PVR 차단 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

도 5a는 시간 (일수)에 대한 혈청 농도 ($\mu\text{g/ml}$)의 함수로서 10 mg/kg 정맥내 투여 후 시노물구스에서 지정된 항-TIGIT 항체의 약동학적 제거를 보여주는 그래프이다.

도 5b는 도 5a에서 약동학적 제거 실험에서 시험된 각각의 항체에 대한 계산된 제거 값을 보여주는 표이다.

도 5c는 시간 (일수; d0-d7)에 대한 혈청 농도 ($\mu\text{g/ml}$)의 함수로서 10 mg/kg 정맥내 투여 후 시노몰구스에서 항-TIGIT 항체 h10A7.K4G3 및 4.1D3의 약동학적 제거를 보여주는 그래프이다.

도 5d는 도 5c에서 약동학적 제거 실험에서 시험된 항-TIGIT 항체 h10A7.K4G3 및 4.1D3에 대한 계산된 제거 값을 보여주는 표이다.

도 6a는 색으로 지정되고 구분되는 4.1D3 중쇄 (HC) 및 경쇄 (LC) 영역과 함께 인간 TIGIT에 결합된 4.1D3 Fab의 결정 구조를 제시한다.

도 6b는 공지된 PVR-TIGIT 구조 (PDB 3UDW)로 중첩된, 인간 TIGIT에 결합된 4.1D3 Fab의 결정 구조의 렌더링 (rendering)이며, 이는 4.1D3 항체 및 PVR이 TIGIT에 대해 중첩된 결합 부위를 갖는다는 것을 도시한다.

도 6c는 지정된 PVR 결합 부위의 상대적 위치와 함께, 인간 TIGIT에 결합된 4.1D3 Fab의 결정 구조의 렌더링 (rendering)이다. 또한, TIGIT의 72-79 루프의 상대적 위치를 지적한다.

도 6d 및 도 6e는 4.1D3 (파라토프 잔기) 및 TIGIT (에피토프 잔기)의 특정 주요 접촉 잔기를 동정하는, 상이한 관점으로부터 인간 TIGIT에 결합된 4.1D3 Fab의 결정 구조의 렌더링이다. 도 6e에 지정된 박스 잔기들은 알라닌 스캐닝 돌연변이유발에 의해 기능적으로 중요한 에피토프 잔기로서 동정되었다.

도 7a는 지정된 인간 TIGIT 알라닌 스캐닝 돌연변이체에 대한 동정된 항-TIGIT 항체 각각에 대한 K_D 값 (nM)을 보여주는 그래프이다.

도 7b는 야생형 인간 TIGIT 표적에 대하여 정규화된, 지정된 인간 TIGIT 알라닌 스캐닝 돌연변이체에 대한 동정된 항-TIGIT 항체 각각에 대한 K_D 값 (nM)을 보여주는 그래프이다. 결합 친화성에서 1 내지 10배 또는 10배 초과 하강을 유도하는 TIGIT의 알라닌 스캐닝 돌연변이체는 각각 담회색 및 암갈색 색조에 의해 지적된다.

도 7c는 구형으로서 지정되고 나타내는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발에 의한 10A7 인지를 위해 중요한 것으로서 동정되는 잔기를 갖는 인간 TIGIT 구조의 리본 렌더링이다.

도 7d는 구형으로서 지정되고 나타내는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발에 의한 h1A5 인지를 위해 중요한 것으로서 동정되는 잔기를 갖는 인간 TIGIT 구조의 리본 렌더링이다.

도 7e는 구형으로서 지정되고 나타내는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발에 의한 4.1D3 인지를 위해 중요한 것으로서 동정되는 잔기를 갖는 인간 TIGIT 구조의 리본 렌더링이다.

도 7f는 구형으로서 지정되고 나타내는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발에 의한 7.4A3 인지를 위해 중요한 것으로서 동정되는 잔기를 갖는 인간 TIGIT 구조의 리본 렌더링이다.

도 7g는 구형으로서 지정되고 나타내는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발에 의한 4.1A4 인지를 위해 중요한 것으로서 동정되는 잔기를 갖는 인간 TIGIT 구조의 리본 렌더링이다.

도 7h는 구형으로서 지정되고 나타내는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발에 의한 h6B2 인지를 위해 중요한 것으로서 동정되는 잔기를 갖는 인간 TIGIT 구조의 리본 렌더링이다.

도 7i는 구형으로서 지정되고 나타내는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발에 의한 h7E7 인지를 위해 중요한 것으로서 동정되는 잔기를 갖는 인간 TIGIT 구조의 리본 렌더링이다.

도 8은 색으로 지정되고 구분되는 1A5 중쇄 (HC) 및 경쇄 (LC) 영역과 함께 인간 TIGIT에 결합된 1A5 Fab의 결정 구조의 렌더링이다.

도 9는 TIGIT와 관련하여 서로 중첩된 4.1D3-TIGIT, 1A5-TIGIT, 및 10A7-TIGIT 복합체의 결정 구조의 렌더링이고, 3개의 항-TIGIT 항체가 비-동일 에피토프에서 인간 TIGIT에 결합함을 보여준다.

도 10a는 색으로 지정되고 구분되는 10A7 중쇄 (HC) 및 경쇄 (LC) 영역과 함께 인간 TIGIT에 결합된 10A7 Fab의 결정 구조의 렌더링이다.

도 10b는 지정된 PVR 결합 부위의 상대적 위치와 함께, 인간 TIGIT에 결합된 10A7 Fab의 결정 구조의 렌더링 (rendering)이다. 또한, TIGIT의 72-79 루프의 상대적 위치를 지적한다.

도 11은 4.1D3 (상부 좌측), 10A7 (중심 중간), 및 1A5 (하부 우측) 항체, 및 인간 TIGIT의 Ser78, Ser80, 및

Lys82 잔기의 상대적 위치의 일련의 렌더링이다. 상기 구조물은 인간 TIGIT의 Ser78, Ser80, 및 Lys82 잔기들이 4.1D3에 대한 주요 에피토프 잔기들이지만, 10A7 또는 1A5에 대해서는 아님을 지적하고, 여기서, 이들 3개의 잔기들은 항체 결합 포켓으로부터 추가의 거리에 위치한다.

도 12는 다색 유동 세포측정에 의해 평가된 바와 같이, 다발성 골수종 (MM) 환자의 골수로부터 단리된 CD4+ 및 CD8+ T 세포 상의 CD45, PD-1, TIGIT, 및 CD226 발현 (상부 열) 및 건강한 환자 (하부 열)의 말초 혈액으로부터 단리된 CD4+ 및 CD8+ T 세포 상의 PD-1, TIGIT, 및 CD226 발현을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 13은 TIGIT 및 Pd-1이 MM 환자의 골수에서 CD4+ 및 CD8+ T 세포 상에서 동시 발현됨을 보여주는 일련의 유동 세포측정 그래프 (좌측) 및 수반하는 플롯 (우측)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I.일반적인 기술

본원에 기술 또는 참조된 기술 및 절차는, 본 분야의 숙련가에 의하여 기존의 방법, 예컨대 예를 들어, 하기 기술된 널리 이용되는 방법들을 사용하여 잘 이해되고, 통상적으로 채용될 것이다: Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003)); the series *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987)); *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, ed., 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), ed., 1987); *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis et al., eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan et al., eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); *Antibodies* (P. Finch, 1997); *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *The Antibodies* (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); 및 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

II.정의

본원에 사용된 바와 같이 용어 "TIGIT" 또는 "Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T-세포 면역수용체"는 달리 나타나지 않는 한 영장류 (예컨대 인간) 및 설치류 (예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물로부터의 임의의 천연 TIGIT를 지칭한다. TIGIT는 또한 당업계에서 DKFZp667A205, FLJ39873, V-set 및 면역글로불린 도메인-함유 단백질 9, V-set 및 막관통 도메인-함유 단백질 3, VSIG9, VSTM3, 및 WUCAM으로서 공지되어 있다. 상기 용어는 "전장", 가공되지 않은 TIGIT (예를 들어, 서열 번호 352의 아미노산 서열을 갖는 전장 인간 TIGIT), 및 세포에서 가공으로부터 비롯된 임의의 형태의 TIGIT (예를 들어, 서열 번호의 아미노산 서열을 갖는, 신호 서열이 없는 가공된 인간 TIGIT)를 포함한다. 353). 상기 용어는 또한 TIGIT의 천연 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적 인간 TIGIT의 아미노산 서열은 UniProt 승인 번호 Q495A1 하에 발견될 수 있다.

용어 "항-TIGIT 항체" 및 "TIGIT에 특이적으로 결합하는 항체"는 상기 항체가 TIGIT를 표적으로 할 때 진단 및/또는 치료 제제로서 유용하도록 충분한 친화도로 TIGIT와 결합할 수 있는 항체를 가리킨다. 일 구현예에서, 비관련, 비-TIGIT 단백질에 대한 항-TIGIT 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 TIGIT에 대한 항체의 결합이다. 특정 구현예에서, TIGIT에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예컨대, 10^{-8} M 이하, 예를 들면 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들면 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (Kd)를 갖는다. 특정 구현예에서, 항-TIGIT 항체는 상이한 중 기원의

TIGIT 중에서 보존된 TIGIT의 에피토프 또는 교차-종 반응성을 가능하게 하는 TIGIT 상의 에피토프, 예를 들어, 아미노산 잔기 Ser78, Ser80, 및 Lys82를 포함하는 에피토프에 결합한다.

[0049] 용어 "항체"는 단클론성 항체(면역글로불린 Fc 영역을 갖는 전장 항체를 포함하는), 폴리에피토프 특이성을 갖는 항체 조성물, 다중특이적 항체 (예컨대, 이중특이적 항체, 디아바디, 및 단일-쇄 분자, 뿐만 아니라 항체 단편 (예컨대, Fab, F(ab')₂, 및 Fv)를 포함한다. 용어 "면역글로불린" (Ig)는 본원에서 "항체"와 상호교환적으로 사용된다.

[0050] 본원에 기재된 다양한 항체를 기재하기 위해 사용되는 경우 용어 "단리된 항체"는 이것이 발견되는 세포 또는 세포 배양으로부터 동정되고 단리되고/되거나 회수된 항체를 의미한다. 자연 환경의 오염체 성분은, 전형적으로, 상기 폴리펩티드에 대한 진단적 또는 치료적 이용을 간섭하는 물질이고, 그리고 효소, 호르몬, 그리고 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 다음 기술에 의하여 계층시 95% 또는 99% 초과 순도로 정제된다: 예를 들어, 전기영동 (예를 들어, SDS-PAGE, 등전점 포커싱 (IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환 또는 역상 HPLC). 항체 순도의 평가 방법의 검토를 위해, 하기를 참고한다: 예를 들면, Flatman et al., *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007). 바람직한 구현예에서, 항체는 (1) 회전 겔 서열분석기를 사용함에 의해 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 획득하기에 충분한 정도로 또는 (2) 쿠마시 블루 또는 바람직하게, 은 염색을 사용한 비-환원 또는 환원 조건하에 SDS-PAGE에 의한 동질성으로 정제된다. 단리된 항체는 폴리펩티드 천연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않기 때문에 재조합 세포 내에서 동일체내에 항체를 포함한다. 그러나 일반적으로, 단리된 폴리펩티드는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0051] 기본적인 4-쇄 항체 단위는 2개의 동일한 경쇄(L) 및 2개의 동일한 중쇄(H)로 이루어진 이중사량체 당단백질이다. IgM 항체는 J 쇄로 불리우는 추가 폴리펩티드와 함께 염기성 이중사량체 단위 중 5개로 구성되고, 10개의 항원 결합 부위를 함유하며, 한편 IgA 항체는 중합하여 J 쇄와 조합된 다량 집합체를 형성할 수 있는 염기성 4-쇄 단위의 2 내지 5개를 포함한다. IgG의 경우, 4-쇄 단위는 일반적으로 약 150,000 달톤이다. 각각의 L 쇄는 하나의 공유 이황화 결합에 의해 H 쇄에 연결되어 있고, 2개의 H 쇄는 H 쇄 이소형에 따라 하나 이상의 이황화 결합에 의해 서로 연결되어 있다. 각각의 H 및 L 쇄는 또한 일정하게 공간 배치된 내부쇄 디설파이드 가교를 갖는다. 각각의 H 쇄는 N 말단에서 가변 도메인(V_H)에 이어서 α 및 γ 쇄의 각각에 대한 3개의 불변 도메인(C_H) 및 μ 및 ε 이소형에 대한 4개의 C_H 도메인을 갖는다. 각각의 L 쇄는 N 말단에서, 가변 도메인(V_L)에 이어서 이의 다른 말단에 불변 도메인을 갖는다. V_L은 V_H와 함께 정렬되고 C_L은 중쇄의 제1 불변 도메인(C_{H1})과 함께 정렬된다. 특정 아미노산 잔기들은 경쇄와 중쇄 가변 도메인 사이에 계면을 형성하는 것으로 사료된다. V_H와 V_L이 함께 쌍형성되는 것은 단일 항원 결합 부위를 형성한다. 상이한 부류의 항체의 구조 및 성질에 대해서는 예를 들어, 하기를 참고한다: *Basic and Clinical Immunology*, 8th Edition, Daniel P. Sties, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, 페이지 71 및 챕터 6. 임의의 척추동물 중 유래의 L 쇄는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기준으로 카파 및 람다로 불리우는 2개의 명백히 구분되는 유형 중 하나로 할당될 수 있다. 그들의 중쇄의 불변 도메인 (CH)의 아미노산 서열에 따라서, 면역글로불린은 상이한 "부류" 또는 이소형으로 지정될 수 있다. 5개 주요 부류의 면역글로불린이 있다: 각각 α, δ, ε, γ, 및 μ로 지정된 중쇄를 갖는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM. γ 및 α 부류는 CH 서열 및 기능에서의 상대적으로 작은 차이에 기초하여 하위부류로 더 분류되며, 예컨대, 인간은 하위 하위부류를 발현한다: IgG1, IgG2A, IgG2B, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2.

[0052] 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 "VH" 및 "VL", 각각으로 지칭될 수 있다. 이들 도메인은 일반적으로 항체 (상동한 부류의 기타 항체와 비교하여) 의 가장 가변적인 부분이며, 항원-결합 부위를 함유한다.

[0053] 용어 "가변"은 가변 도메인의 특정 분절에서 항체 간 서열이 항체 중 차례로 광범위하게 상이한 사실을 지칭한다. V 도메인은 항원 결합을 매개하고, 이의 특정 항원에 대해 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나 가변성은 전체 가변 도메인에 걸쳐 고르게 분포되지는 않는다. 대신에, 이는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두에서 초가변성 영역(HVR)으로 불리는 3 개 분절에 집중된다. 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역(FR)으로 불린다. 원상태 중쇄 및 경쇄 각각의 가변 도메인은 대부분 베타-시트 배치를 채용하며, 베타-시트 구조를 연결하고 일부 경우에서 그 일부를 형성하는 루프를 형성하는 3 개의 HVR에 의해 연결된 4 개의 FR 영역을 포함한다. 각 사슬에서 HVR은 FR 영역에 의해 가까운 부근에서 함께 유지되며, 다른 사슬로부터의 HVR과

함께 항체의 항원-결합 부위 형성에 기여한다(Kabat *et al.*, *Sequences of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991) 참고). 불변 도메인은 항원에 대한 항체 결합에 직접적으로 관여되지는 않지만, 다양한 효과기 기능, 예컨대 항체-의존적 세포성 독성에서의 항체 참여를 나타낸다.

[0054] “차단 항체” 또는 “길항제 항체”는 그것이 결합하는 항원의 생물학적 활성을 억제하거나 감소시키는 항체이다. 일부 구현예에서, 차단 항체 또는 길항제 항체는 항원의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제한다. 본 발명의 항-TIGIT 항체는 T-세포에 의한 기능적 반응 (예컨대, 증식, 사이토카인 생산, 표적 세포 사멸)을 기능이상 상태에서부터 항원 자극으로 회복시키기 위해 PVR, PVRL2, 및/또는 PVRL3을 통한 신호전달을 차단할 수 있다.

[0055] “효능제 항체” 또는 “활성화 항체”는 그것이 결합하는 항원에 의해 신호전달을 증진시키거나 개시하는 항체이다. 일부 구현예에서, 효능제 항체는 천연 리간드의 존재 없이 신호전달을 야기 또는 활성화한다. 본 발명의 OX40 효능제 항체는 기억 T 세포 증식을 증가시키고, 기억 T 세포에 의해 사이토카인 생산을 증가시키고, Treg 세포 작용을 억제하고/거나 효과기 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 생산과 같은 효과기 T 세포 작용의 Treg 세포 억제작용을 억제할 수 있다.

[0056] “에피토프”는 항체가 특이적으로 결합하는 항원 부분이다. 폴리펩티드 항원에 대해, 에피토프는 일반적으로 연속 또는 비-연속일 수 있는 약 4 내지 15개 아미노산 잔기의 펩티드 부분이다.

[0057] 표준 항체와 “상동한 에피토프에 결합하는 항체”는 경쟁 검정에서 표준 항체의 이의 항원으로서의 결합을 50% 이상 차단하는 항체를 지칭하고, 역으로, 표준 항체는 경쟁 검정에서 50% 이상으로 항체의 이의 항원으로서의 결합을 차단한다. 예시적 경쟁 검정이 본원에 제공된다.

[0058] “파라토프”란, 항원의 에피토프에 선택적으로 결합하는 항체 부분을 의미한다. 파라토프는 전형적으로 항체의 VH 및 VL 쇄, 및 특히 항체의 HVR 영역(들)로부터의 아미노산을 포함한다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 “단클론성 항체”는 실질적으로 균일한 항체의 집단으로부터 얻어진 항체를 지칭하고, 즉 집단을 포함하는 개별 항체가 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 발생 돌연변이 및/또는 번역-후 변형 (예컨대, 이성질화, 아미드화)를 제외하고 동일하다. 단클론성 항체는 고도로 특이적이며, 단일 항원 부위에 대해 지향된다. 전형적으로 상이한 결정인자 (에피토프)에 관련된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 제조와 대조되게, 각각의 단클론성 항체는 항원에서 단일 결정인자에 관련된다. 이들의 특이성 이외에도, 단클론성 항체는 이들이 다른 항체에 의해서 오염되지 않고 혼성세포 배양에 의하여 합성될 수 있다는 점에서 유리하다. 수식어 “단클론성”은 항체의 실질적으로 균질한 집단으로부터 수득된 것으로서 항체의 특성을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의해 항체의 생산을 요구하는 것으로서 해석되지 않는다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 단클론성 항체는, 하기를 포함하는 다양한 기술에 의하여 제조될 수 있다: 예를 들면 하이브리도마 방법 (예컨대, Kohler and Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo *et al.*, *Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow *et al.*, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling *et al.*, in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), 재조합 DNA 방법 (참고: 예컨대, 미국 특허 번호 4,816,567), 파지-디스플레이 기술 (참고: 예컨대 Clackson *et al.*, *Nature*, 352: 624-628 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee *et al.*, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004), 및 인간 면역글로불린 유전자좌(loci) 또는 인간 면역글로불린 서열을 암호화하는 유전자의 일부 또는 모두를 갖는 동물에서 인간 또는 인간-유사 항체를 생산하기 위한 기술 (참고: 예를 들면, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993); Jakobovits *et al.*, *Nature* 362: 255-258 (1993); Bruggemann *et al.*, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); 미국 특허 번호 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 및 5,661,016; Marks *et al.*, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992); Lonberg *et al.*, *Nature* 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994); Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996); 및 Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995)).

[0060] 용어 “네이키드 항체(naked antibody)”는 세포독성 모이어티 또는 방사성 표지에 콘주게이트되지 않은 항체를

지칭한다.

- [0061] 용어 "전장 항체," "무손상 항체" 또는 "전체 항체"는 항체 단편이 아닌, 이의 실질적으로 무손상 형태의 항체를 지칭하기 위하여 상호교환적으로 사용된다. 특히, 전체 항체는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 것들을 포함한다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인 (예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 일부 경우에서, 무손상 항체는 하나 이상의 효과기 기능을 가질 수 있다.
- [0062] "항체 단편"은 무손상 항체의 부분, 바람직하게는 무손상 항체의 항원 결합 및/또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 하기를 포함한다: Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체 (참고: 미국 특허 5,641,870, 실시예 2; Zapata *et al.*, *Protein Eng.* 8(10): 1057-1062 [1995]); 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체. 항체의 파파인 소화는 "Fab" 단편으로 불리는 2개의 동일한 항원-결합 단편, 및 쉽게 결정화하는 능력을 반영하는 명칭인 나머지 "Fc" 단편을 생산하였다. Fab 단편은 하기에 따른 전체 L 쇠로 구성된다: H 쇠의 가변 도메인 (V_H), 및 일 중쇄의 제1 불변 도메인 (C_{H1}). 각 Fab 단편은, 항원 결합에 대하여 1가이며, 즉, 이는 단일 항원 결합 부위를 갖는다. 항체의 펩신 처리는 단일의 큰 F(ab')₂ 단편을 산출하고, 이는 일상적으로 상이한 항원-결합 활성을 갖는 2개의 이황화 연결된 Fab 단편에 상응하고, 여전히 항원과 가교결합할 수 있다. Fab' 단편은 항체-힌지 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 C_{H1} 도메인의 카복시 말단에서 추가의 소수 잔기를 가짐에 의하여 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올 그룹을 갖는 Fab'에 대한 본원에서의 명칭이다. F(ab')₂ 항체 단편은 본래 이들 사이에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍으로서 생산되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링이 또한 공지되어 있다.
- [0063] Fc 단편은 이황화물에 의하여 함께 보유된 둘 모두의 H 쇠의 카복시-말단 부분을 포함한다. 항체의 효과기 기능은 Fc 영역 내의 서열에 의하여 측정되며, 상기 영역은 특정 유형의 세포 상에서 발견되는 Fc 수용체 (FcR)에 의하여 또한 인식된다.
- [0064] "Fv"는 완전한 항원 결합-인식 부위 및 -결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이러한 단편은 조밀한, 비-공유 연합으로 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 영역 도메인의 이량체로 구성된다. 이러한 2개 도메인으로부터, 항원 결합에 대하여 아미노산 잔기를 부여하고 항체에 항원 결합 특이성을 부여하는 6개 초가변 루프 (H 및 L 쇠로부터 각각 3개 루프)가 산출된다. 그러나, 전체 결합 부위에 비해 더 낮은 친화도에서지만, 단일 가변 도메인(또는 항원에 대해 특이적인 3 개의 HVR만을 포함하는 Fv의 절반)도 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.
- [0065] "단일쇄 Fv" (또한 "sFv" 또는 "scFv" 로 간략화됨)는 단일 폴리펩티드 쇠로 연결되는 V_H 및 V_L 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 바람직하게는, sFv 폴리펩티드는 V_H 및 V_L 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 더욱 포함하는데, 이것은 sFv가 항원 결합을 위한 목적 구조를 형성할 수 있게 한다. sFv의 재고를 위해, Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)를 참조한다.
- [0066] 본원의 항체의 "기능적 단편"은 일반적으로 무손상 항체의 항원 결합 또는 가변 영역 또는 변형된 FcR 결합 능력을 보유하거나 갖는 항체의 Fc 영역을 포함하는 무손상 항체 부분을 포함한다. 항체 단편의 예에는 선형 항체; 단일-사슬 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중-특이적 항체가 포함된다.
- [0067] 용어 "디아바디"는 V_H 및 V_L 도메인 사이에 짧은 링커 (약 5-10 잔기)를 갖는 (선행 문단 참고) sFv를 작제하여 이로써 V 도메인의 쇠-내가 아닌 쇠-간 쌍형성이 달성되어, 2가 단편, 즉, 2개 항원-결합 부위를 갖는 단편을 유발함으로써 제조되는 소형 항체 단편을 지칭한다. 이중특이적 디아바디는 2개 항체의 V_H 및 V_L 도메인이 상이한 폴리펩티드 쇠 상에 존재하는, 2개의 "크로스오버(crossover)" sFv 항체 단편의 이중이량체이다. 디아바디는 예를 들면, 하기에서 더욱 자세히 기술된다: EP 404,097; WO 93/11161; Hollinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993).
- [0068] 본원의 단클론성 항체는 구체적으로 "키메라" 항체(면역글로불린)를 포함하고, 여기서, 중쇄 및/또는 경쇄 부분은 특정 종으로부터 유래된 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 이에 상동성이거나 특정 항체 부류 또는 아부류에 속하고, 쇠(들)의 나머지는 또 다른 종으로부터 유래된 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이거나 이들이 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 상기 항체의 단편 뿐만 아니라 또 다른 항체 부류 또는 하위

부류에 속한다(미국 특허 번호 4,816,567; Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)). 키메라성 항체에는 PRIMATIZED[®] 항체가 포함되며, 여기서 항체의 항원-결합 영역은, 예를 들면 관심 항원으로 마카크 원숭이를 면역화하여 생산된 항체로부터 유도된다. 본원에 사용된 바와 같이, “인간화된 항체”는 “키메라 항체”의 하위세트로 사용된다.

[0069] 비인간 (예를 들어, 무인) 항체의 “인간화된” 형태는 비인간 면역글로불린으로부터 유래하는 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 일 구현예에서, 인간화 항체는 수용자의 HVR (이하 정의됨)로부터의 잔기가 목적 특이성, 친화도, 및/또는 수용력을 갖는 비-인간 중(공여자 항체), 예컨대 마우스, 랫트, 토끼, 또는 비인간 영장류의 HVR로부터의 잔기로 대체되는 인간 면역글로불린(수용자 항체)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 프레임워크 (“FR”) 잔기들은 상응하는 비-인간 잔기들에 의해 대체된다. 더욱이, 인간화 항체는 수령체 항체 또는 공여체 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능, 예컨대 결합 친화도를 추가 정련하기 위해 제조될 수 있다. 일반적으로, FR 영역이 항체 성능, 예컨대 결합 친화도, 이성질화, 면역원성 등을 개선하는 하나 이상의 개별 FR 잔기 치환을 가질 수 있다고 하더라도, 인간화된 항체는 실질적으로 모든 적어도 1개, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 포함하고, 여기서, 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 면역글로불린 서열의 것들에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 서열의 영역들이다. FR 내의 이러한 아미노산 치환의 수는 전형적으로 H 쇄 중 6개 이하, L 쇄 중 3개 이하이다. 인간화 항체는 임의로 또한 전형적으로 인간 면역글로불린의, 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부를 포함할 것이다. 추가 세부사항에 대해서는, 예를 들면 하기를 참고한다: Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988); 및 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992). 또한, 예를 들어 하기를 참고한다: Vaswani and Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle and Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); 및 미국 특허 번호 6,982,321 및 7,087,409.

[0070] “인간 항체”는 인간에 의해 생산된 항체에 대응하고/하거나 본원에서 개시된 바와 같은 인간 항체를 제조하기 위한 임의의 기술을 이용해서 제조된 아미노산 서열을 보유하는 항체이다. 인간 항체의 이러한 정의는 특히 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 배제한다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리를 포함하는 당해기술에 공지된 다양한 기술을 이용해서 생성될 수 있다. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). 또한 인간 단클론성 항체의 제조를 위해 하기에 기재된 방법이 이용 가능하다: Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner *et al.*, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991). 또한 하기를 참고한다: van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5: 368-74 (2001). 인간 항체는 항원 유발접종에 반응하여 그와 같은 항체를 생성하기 위해 개질되었지만, 그 내인성 유전자위가 불활성화된 형질전환(transgenic) 동물, 예를 들면 면역화된 제노마우스(예를 들면, 참고: XENOMOUSE[™] 기술에 관한 미국 특허 6,075,181 및 6,150,584). 또한 예를 들어, 참고: Li *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) (인간 B-세포 혼성세포 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관함).

[0071] 본원에서 사용되는 용어 “초가변 영역”, “HVR” 또는 “HV”는 서열이 초가변성이고/이거나 구조적으로 정의된 루프를 형성하는 항체-가변 도메인 영역을 나타낸다. 일반적으로, 항체는 6 개의 HVR; VH에 3 개(H1, H2, H3), 및 VL에 3 개(L1, L2, L3)를 포함한다. 천연 항체에서, H3 및 L3은 6 개 HVR의 가장 큰 다양성을 나타내며, H3은 특히 항체에 대해 미세한 특이성을 부여하는데 있어서 독특한 역할을 담당하는 것으로 여겨진다. 예를 들면, 다음을 참고: Xu *et al.*, *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson and Wu, *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003). 사실상, 중쇄만으로 구성된 천연 발생 낙타과(camelid) 항체는 경쇄의 부재 하에서 기능적이고 무변성이다. 예를 들면, 다음을 참고: Hamers-Casterman *et al.*, *Nature* 363:446-448 (1993); Sheriff *et al.*, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996).

[0072] 수많은 HVR 묘사가 사용되며, 본원에서 포괄된다. 카밧 상보성-결정 영역(CDR)은 서열 가변성에 기반하며, 가장 일반적으로 사용된다(Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)). 초티아는 대신에, 구조적 루프의 위치를 지칭한다(Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). AbM HVR은 카밧 HVR 및 초티아 구조적 루프 간 절충을 나타내며, Oxford Molecular의 AbM 항체-모델링 소프트웨어에 의해 이용된다. “접촉” HVR은 이용 가능한 복합체 결정 구조의 분석에 기반한다. 이들 HVR 각각으로부터의 잔기가 아래에 주지된다.

[0073] 루프 카밧 AbM 초티아 접촉점

- [0074] L1 L24-L34 L24-L34 L26-L32 L30-L36
- [0075] L2 L50-L56 L50-L56 L50-L52 L46-L55
- [0076] L3 L89-L97 L89-L97 L91-L96 L89-L96
- [0077] H1 H31-H35B H26-H35B H26-H32 H30-H35B (카밧 넘버링)
- [0078] H1 H31-H35 H26-H35 H26-H32 H30-H35 (초티아 넘버링)
- [0079] H2 H50-H65 H50-H58 H53-H55 H47-H58
- [0080] H3 H95-H102 H95-H102 H96-H101 H93-H101
- [0081] HVR은 하기와 같이 “연장된 HVR” 을 포함할 수 있다: 24-36 또는 24-34 (L1), 46-56 또는 50-56 (L2) 및 89-97 또는 89-96 (L3) (VL 중) 및 26-35 (H1), 50-65 또는 49-65 (H2) 및 93-102, 94-102, 또는 95-102 (H3) (VH 중). 초가변 도메인 잔기들은 이들 정의의 각각에 대해 문헌(Kabat *et al.*, *상기*)에 따라 넘버링한다.
- [0082] 표현 "카밧에서의 가변-도메인 잔기-넘버링" 또는 "카밧에서의 아미노산-위치 넘버링" 및 이들의 변형은 [Kabat *et al.*, *상기*]에서 항체 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 대하여 사용된 넘버링 시스템을 지칭한다. 상기 넘버링 시스템을 이용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 HVR의 단축 또는 이것으로의 삽입에 대응하는 더 적거나 더 많은 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들면, 중쇄 가변 도메인에는 H2의 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입(카밧에 따른 잔기 52a) 및 중쇄 FR 잔기 82 뒤에 삽입된 잔기(예를 들면, 카밧에 따른 잔기 82a, 82b, 및 82c 등)가 포함될 수 있다. 잔기의 카밧 넘버링은 항체 서열의 상동성 영역에서 "표준" 카밧 넘버링된 서열과의 정렬에 의해 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다.
- [0083] "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본원에서 정의된 바와 같이 HVR 잔기 이외의 가변-도메인 잔기이다.
- [0084] "인간 공통 프레임워크" 또는 "수용체 인간 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에 있어서 가장 흔히 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹으로부터이다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 하기와 같다: Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). 예시는 하기를 포함한다: VL 에 대하여, 하위그룹은 하위그룹 카파 I, 카파 II, 카파 III 또는 카파 IV 일 수 있다 (Kabat *et al.*, *상기*). 추가로, VH에 대하여, 하위그룹은 하위그룹 I, 하위그룹 II, 또는 하위그룹 III 일 수 있다 (Kabat *et al.*, *상기*). 대안적으로, 인간 공통 프레임워크는, 특정 잔기, 예컨대 인간 프레임워크 잔기가 다양한 인간 프레임워크 서열의 집합체를 갖는 공여자 프레임워크 서열을 정렬함으로써 공여자 프레임워크에 대한 이의 상동성을 기반으로 선택될 경우, 상기로부터 유도될 수 있다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크"로부터 유도된" 수용체 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 또는 이것은 기존 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 기존 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다.
- [0085] “VH 하위그룹 III 공통 프레임워크” 는 하기를 포함한다: 가변 중쇄 하위그룹 III (Kabat *et al.*, *상기*) 내의 아미노산 서열로부터 수득된 공통 서열. 일 구현예에서, VH 하위그룹 III 공통 프레임워크 아미노산 서열은 하기 서열 중 전체 또는 각각의 적어도 부분을 포함한다: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (HC-FR1) (서열 번호: 229); WVRQAPGKGLEWV (HC-FR2) (서열 번호: 230); RFTISADTSKNTAYLQMSLRAEDTAVYYCAR (HC-FR3) (서열 번호: 232); 및 WGQGTTLVTSA (HC-FR4) (서열 번호: 232).
- [0086] “VL 카파 I 공통 프레임워크” 는 하기를 포함한다: 가변 경쇄 하위그룹 I (Kabat *et al.*, *상기*) 내의 아미노산 서열로부터 수득된 공통 서열. 일 구현예에서, VH 하위그룹 I 공통 프레임워크 아미노산 서열은 하기 서열 중 전체 또는 각각의 적어도 부분을 포함한다: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (LC-FR1) (서열 번호: 233); WYQQKPGKAPKLLIY (LC-FR2) (서열 번호: 234); GVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC (LC-FR3) (서열 번호: 235); 및 FGQGTKVEIKR (LC-FR4) (서열 번호: 236).
- [0087] 예를 들면 Fc 영역의 명시된 위치에서의 "아미노산 변형"은 명시된 잔기의 치환 또는 결실, 또는 명시된 잔기에 인접한 적어도 하나의 아미노산 잔기의 삽입을 지칭한다. 명시된 잔기에 "인접한" 삽입이란 이들의 1 내지 2개 잔기 내의 삽입을 의미한다. 삽입은 명시된 잔기에 대해 N-말단 또는 C-말단일 수 있다. 바람직한 본원의 아미노산 변형은 치환이다.

- [0088] "친화도"는 분자 (예를 들면, 항체)의 단일 결합 부위와 그 결합 상대 (예를 들면, 항원, 예를 들면, TIGIT) 사이의 비공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 다르게 지시되지 않으면, 본원에서 사용된 바와 같이 "결합 친화도"는 결합 쌍 멤버(예를 들면, 항체 및 항원) 간 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 나타낸다. 그 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화성은 일반적으로 해리 상수 (Kd)로 나타낼 수 있다. 친화성은 본원에서 기재된 것을 포함하여 당해분야에서 공지된 공통의 방법으로 측정될 수 있다. 결합 친화도를 측정하기 위한 특정의 구체적이고 예시적인 구현예들이 아래에 기재되어 있다.
- [0089] "친화도-성숙된" 항체는 변경(들)을 보유하지 않는 친계 항체에 비해, 항원에 대한 항체의 친화도 증진을 일으키는 이들의 하나 이상의 HVR에 하나 이상의 변경을 갖는 것이다. 일 구현예에서, 친화도-성숙된 항체는 표적 항원에 대한 나노몰 또는 심지어 피코몰 농도의 친화도를 갖는다. 친화도-성숙된 항체는 당해기술에서 공지된 절차에 의해 생성된다. 예를 들면, [Marks *et al.*, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)]은 VH- 및 VL-도메인 서플딩에 의한 친화도 성숙을 기재한다. HVR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이유발은, 예를 들면 하기에 기술된다: Barbas *et al.* *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier *et al.* *Gene* 169:147-155 (1995); Yelton *et al.* *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson *et al.*, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); 및 Hawkins *et al.*, *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).
- [0090] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "결합하다," "특이적으로 결합하다," 또는 "특이적이다"는 표적 및 항체 간의 결합과 같이 측정가능하고 재현가능한 상호작용을 지칭하며, 이는 생물학적 분자를 포함하는 분자의 이질적인 집단의 존재하에 표적의 존재를 결정한다. 예를 들면, 표적 (에피토프일 수 있음)에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 표적에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합 능력으로, 더욱 쉽게, 및/또는 더 긴 지속시간으로 상기 표적에 결합하는 항체이다. 일 구현예에서, 무관한 표적에 대한 항체의 결합 정도는, 예를 들어, 방사선면역 분석 (RIA)에 의해 측정된 바와 같이 표적에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (Kd)를 갖는다. 특정 구현예에서, 항체는 상이한 종으로부터의 단백질 중에서 보존된 단백질의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 또 다른 구현예에서, 특이적 결합은 필연적으로 (비록 포함할 수 있어도) 배타적인 결합을 요구하지 않는다. 본원에 사용된 바와 같은 용어는 예를 들어, 표적에 대해 10^{-4} M 이하, 대안적으로 10^{-5} M 이하, 대안적으로 10^{-6} M 이하, 대안적으로 10^{-7} M 이하, 대안적으로 10^{-8} M 이하, 대안적으로 10^{-9} M 이하, 대안적으로 10^{-10} M 이하, 대안적으로 10^{-11} M 이하, 대안적으로 10^{-12} M 이하의 Kd 또는 10^{-4} M 내지 10^{-6} M 또는 10^{-6} M 내지 10^{-10} M 또는 10^{-7} M 내지 10^{-9} M 범위의 Kd를 갖는 분자에 의해 나타낼 수 있다. 당업자에게 인지되는 바와 같이, 친화성 및 Kd 값은 역으로 관련된다. 항원에 대한 고친화성은 낮은 Kd 값에 의해 측정된다. 일 구현예에서, 용어 "특이적 결합"은 분자가 임의의 다른 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 에피토프에 실질적으로 결합하는 것 없이 특정 폴리펩티드 상의 특정 폴리펩티드 또는 에피토프에 결합하는 경우의 결합을 언급한다.
- [0091] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역접합체(immunoadhesin)"는 이중성 단백질 ("접합체")의 결합 특이성을 면역글로불린 불변 도메인의 효과기 작용과 조합하는 항체-유사 분자를 가리킨다. 구조적으로, 면역접합체는 원하는 결합 특이성을 갖는 아미노산 서열의 융합을 포함하고, 이는 항체의 항원 인식 및 결합 부위 (즉, "이형" 입) 및 면역글로불린 불변 도메인 서열 이외의 것이다. 면역접합체 분자의 접합체 부분은 전형적으로 적어도 수용체 또는 리간드의 결합 부위를 포함하는 인접 아미노산 서열이다. 면역접합체 내의 면역글로불린 불변 도메인 서열은 임의의 면역글로불린, 예컨대 IgG-1, IgG-2 (IgG2A 및 IgG2B 포함), IgG-3, 또는 IgG-4 하위유형, IgA (IgA-1 및 IgA-2 포함), IgE, IgD, 또는 IgM으로부터 수득될 수 있다. Ig 융합은 바람직하게는 하기를 포함한다: 본원에 기술된 폴리펩티드 또는 항체의 도메인의, Ig 분자 내의 적어도 하나의 가변 영역을 대신한 치환. 특히 바람직한 구현예에서, 면역글로불린 융합은 IgG1 분자의 힌지, CH2 및 CH3, 또는 힌지, CH1, CH2 및 CH3 영역을 포함한다. 면역글로불린 융합의 생산에 관하여는, 또한 하기를 참고한다: 미국 특허 번호 5,428,130 (1995년 6월 27일 발행). 예를 들어, 본원에서의 조합 요법에 유용한 면역접합체는 OX40의 세포외 또는 OX40L 결합 부분 또는 면역글로불린 서열의 불변 도메인에 융합된 OX40L의 세포외 또는 OX40 결합 부분, 예컨대 OX40 ECD - Fc 또는 OX40L ECD - Fc를 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. Ig Fc 및 세포 표면 수용체의 ECD의 면역접합체 조합은 종종 가용성 수용체로 불린다.
- [0092] "융합 단백질" 및 "융합 폴리펩티드"는 함께 공유 결합된 2개 부분을 갖는 폴리펩티드를 지칭하며, 상기 부분의 각각은 상이한 특성을 갖는 폴리펩티드이다. 상기 특성은 생물학적 특성, 예컨대 시험관내 또는 생체내에서의 활성일 수 있다. 상기 특성은 또한 단순한 화학적 또는 물리적 특성, 예컨대 표적 분자로의 결합, 반응의 촉매작용 등일 수 있다. 상기 2개 부분은 단일 펩티드 결합에 의하여 직접, 또는 펩티드 링커를 통하여 연결될 수

있으나, 서로 판독 프레임 내에 존재한다.

[0093] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 천연-서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는, 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 비록 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계가 다양할지라도, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 보통 위치 Cys226에서 아미노산 잔기로부터, 또는 Pro230으로부터 그 카복실-말단까지 확장하기 위해 정의된다. Fc 영역의 C-말단 라이신 (EU 넘버링 시스템에 따른 잔기 447)는, 예를 들어 항체의 중쇄를 암호화하는 핵산을 재조합 가공함에 의하여, 또는 항체의 생산 또는 정제 동안, 제거될 수 있다. 따라서, 무손상 항체 조성물은 하기를 포함할 수 있다: 전체 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 전혀 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기가 존재하는, 그리고 부재한 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단. 본 발명의 항체에서 사용되기 위한 적합한 천연-서열 Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2 (IgG2A, IgG2B), IgG3 및 IgG4를 포함한다.

[0094] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기술한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 또한, 바람직한 FcR은 IgG 항체 (감마 수용체)에 결합하는 것이며, 대립유전자 변이체 및 대안적으로 이들 수용체의 스플라이스된 형태를 포함하는, Fc γ RI, Fc γ RRII, 및 Fc γ RIII 하위부류의 수용체를 포함하고, Fc γ RRII 수용체는 Fc γ RIIA ("활성화 수용체") 및 Fc γ RRIIB ("억제 수용체")를 포함하며, 이들은 이의 세포질 도메인이 주로 상이한, 유사한 아미노산 서열을 갖는다. 활성화 수용체 Fc γ RIIA는 그 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)를 함유한다. 억제 수용체 Fc γ RRIIB는 그 세포질 도메인에 면역수용체 티로신계 억제 모티프(ITIM)를 함유한다. (참고: M. Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997). FcRs은 하기에 검토된다: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-92 (1991); Capel *et al.*, *Immunomethods* 4: 25-34 (1994); 및 de Haas *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 126: 330-41 (1995). 향후 식별될 것들을 포함하는 다른 FcR이 본원에서 용어 "FcR"에 포괄된다.

[0095] "인간 효과기 세포"는 하나 이상의 FcR을 발현하고 효과기 기능을 수행하는 백혈구를 지칭한다. 특정 구현예에서, 세포는 적어도 Fc γ RIII를 발현시키고 ADCC 효과기 기능(들)을 수행한다. ADCC를 매개하는 인간 백혈구의 예에는 말초 혈액 단핵구(PBMC), 자연 살해(NK) 세포, 단핵구, 세포독성 T 세포 및 중성구가 포함된다. 효과기 세포는 천연 공급원으로부터, 예를 들면, 혈액으로부터 분리될 수 있다.

[0096] "효과기 기능"은 항체의 Fc 영역에 기인할 수 있는 생물학적 활성을 나타내며, 이것은 항체 이소형에 따라 가변한다. 항체 효과기 기능의 예는 하기를 포함한다: 항체 효과기 기능의 예는 하기를 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성 (CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체의 하향 조절 (예를 들면, B 세포 수용체); 및 B 세포 활성화.

[0097] 어구 "실질적으로 감소된", 또는 "실질적으로 상이한"은 본원에서 사용된 바와 같이, 당해분야의 숙련가가 두 값 간 차이를 상기 값(예를 들면, Kd 값)에 의해 측정된 생물학적 특성의 맥락에서 생물학적 및/또는 통계적 유의도를 고려하도록 하는, 두 수치 값(일반적으로 분자와 관련된 것 및 참조/대조 분자와 관련된 다른 것) 간 충분히 높은 정도의 차이를 나타낸다. 상기 두 값의 차이는, 예를 들어, 기준/비교 분자에 대한 값의 함수로서 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과, 및/또는 약 50% 초과이다.

[0098] 용어 "실질적으로 유사한", 또는 "실질적으로 동일한"은 본원에서 사용된 바와 같이, 당해분야의 숙련가가 두 값 간 차이를 상기 값(예를 들면, Kd 값)에 의해 측정된 생물학적 특성의 맥락에서 생물학적 및/또는 통계적 유의도가 거의 또는 전혀 없는 것으로 고려하도록 하는, 두 수치 값(예를 들면, 본 발명의 항체와 관련된 것 및 참조/대조 항체와 관련된 다른 것) 간 충분히 높은 정도의 유사성을 나타낸다. 상기 두 값의 차이는, 예를 들어, 기준/비교 값의 함수로서 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 및/또는 약 10% 미만이다.

[0099] 용어 "길항제"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 본원에 개시된 천연 폴리펩티드의 생물학적 활성을 부분적으로 또는 완전히 차단하거나, 억제하거나, 또는 중화시키는 임의의 분자를 포함한다. 유사한 방식으로, 용어 "효능제"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 본원에 개시된 천연 폴리펩티드의 생물학적 활성을 모방하는 임의의 분자를 포함한다. 적합한 효능제 또는 길항제 분자는 특히 하기를 포함한다: 천연 폴리펩티드, 펩티드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 소형 유기 분자 등의 효능제 또는 길항제 항체 또는 항체 단편, 단편 또는 아미노산 서열 변이체. 효능제 또는 길항제를 식별하는 방법은 하기를 포함할 수 있다: 폴리펩티드를 후보 효능제 또는 길항제 분자와 접촉시키는 단계 및 상기 폴리펩티드와 정상적으로 연관된 하나 이상의 생물학적 활성의 검출가능한 변화를 측정하는 단계.

[0100] 본원에 사용된 바와 같은, 표적 분자의 "길항제 항체"는 표적 분자-암호화 핵산의 전사 또는 해독을 감소시킴에

의해 또는 표적 분자 활성을 억제하거나 차단시킴에 의해, 또는 둘 다에 의해, 표적 분자의 정상 기능을 방해하는 항체를 언급한다. 예를 들어, TIGIT의 길항제 항체는 TIGIT-암호화 핵산의 전사 또는 해독을 감소시키거나 TIGIT 폴리펩티드 활성을 억제하거나 차단시킴에 의해 또는 둘 다에 의해, TIGIT의 정상 기능을 방해하는 항체 또는 이의 항-TIGIT 결합 단편인 것으로 고려될 수 있다. 당해 분야의 당업자에 의해 이해될 것은, 일부 경우에, TIGIT의 길항제 항체는 기타 TIGIT 활성화에 영향을 미치지 않고 한 TIGIT 활성을 길항할 수 있다는 것이다. 예를 들어, 본원의 특정 방법에서 사용되기 위한 목적 TIGIT 길항제 항체는, 예를 들어, 기타 TIGIT 상호작용 중 임의의 것에 영향을 미치지 않거나 최소한의 영향만을 미치면서 PVR 상호작용, PVRL3 상호작용, 또는 PVRL2 상호작용 중 하나와 반응하여 TIGIT 활성을 길항하는 TIGIT 길항제 항체이다.

[0101] 용어 “TIGIT 길항제” 및 “TIGIT 활성 또는 TIGIT 발현의 길항제”는 상호교환가능하게 사용되고, 하기에 의하여 TIGIT의 정상 작용을 억제하는 화합물을 지칭한다: TIGIT-암호화 핵산의 전사 또는 번역을 감소시키거나 TIGIT 폴리펩티드 활성 또는 둘 다를 억제 또는 차단함에 의하여. TIGIT 길항제의 예시는 비제한적으로 하기를 포함하며: 안티센스 폴리뉴클레오티드, 저해성 RNA, 촉매성 RNA, RNA-DNA 키메라, TIGIT-특이적 앵타머, 항-TIGIT 항체, 항-TIGIT 항체의 TIGIT-결합 단편, TIGIT-결합 소분자, TIGIT-결합 펩티드, 및 TIGIT에 특이적으로 결합하는 기타 폴리펩티드 (임의로 하나 이상의 추가 도메인에 융합된 하나 이상의 TIGIT 리간드의 TIGIT-결합 단편을 비제한적으로 포함), 이로써 TIGIT 길항제 및 TIGIT 간의 상호작용은 TIGIT 활성 또는 발현의 감소 또는 중지를 유발한다. 당해 분야의 당업자에 의해 이해될 것은, 일부 경우에, TIGIT 길항제는 기타 TIGIT 활성화에 영향을 미치지 않고 한 TIGIT 활성을 길항할 수 있다는 것이다. 예를 들어, 본원의 특정 방법에서 사용되기 위한 목적 TIGIT 길항제는, 예를 들어, 기타 TIGIT 상호작용 중 임의의 것에 영향을 미치지 않거나 최소한의 영향만을 미치면서 PVR 상호작용, PVRL3 상호작용, 또는 PVRL2 상호작용 중 하나와 반응하여 TIGIT 활성을 길항하는 TIGIT 길항제이다.

[0102] 용어 “PVR 길항제” 및 “PVR 활성 또는 PVR 발현의 길항제”는 상호교환가능하게 사용되고, 하기에 의하여 PVR의 정상 작용을 억제하는 화합물을 지칭한다: PVR-암호화 핵산의 전사 또는 번역을 감소시키거나 PVR 폴리펩티드 활성 또는 둘 다를 억제 또는 차단함에 의하여. PVR 길항제의 예시는 비제한적으로 하기를 포함하며: 안티센스 폴리뉴클레오티드, 저해성 RNA, 촉매성 RNA, RNA-DNA 키메라, PVR-특이적 앵타머, 항-PVR 항체, 항-PVR 항체의 PVR-결합 단편, PVR-결합 소분자, PVR-결합 펩티드, 및 PVR에 특이적으로 결합하는 기타 폴리펩티드 (임의로 하나 이상의 추가 도메인에 융합된 하나 이상의 TIGIT 리간드의 PVR-결합 단편을 비제한적으로 포함), 이로써 PVR 길항제 및 PVR 간의 상호작용은 PVR 활성 또는 발현의 감소 또는 중지를 유발한다. 일부 경우, PVR 길항제가 다른 PVR 활성화에 영향을 미치지 않으면서 하나의 PVR 활성을 길항할 수 있음이 당업자에게 이해될 것이다. 예를 들어, 본원의 특정 방법에서 사용하기 위한 목적하는 PVR 길항제는 PVR-CD96 및/또는 PVR-CD226 상호작용에 영향을 미치지 않으면서 TIGIT 상호작용에 응답하여 PVR 활성화에 길항작용하는 PVR 길항제이다.

[0103] 용어 “PD-1 축 결합 길항제”는, T-세포 작용 (예컨대, 증식, 사이토카인 생산, 표적 세포 사멸)을 복구하거나 증진하는 결과를 갖는, PD-1 신호전달 축 상의 신호전달로부터 유발된, T-세포 기능이상을 제거하기 위하여, 이의 결합 상대 중 하나 또는 그 이상과의 PD-1 축 결합 상대의 상호작용을 억제하는 분자를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제를 포함한다.

[0104] 용어 “PD-1 결합 길항제”는, PD-1 의, 이의 결합 상대 예컨대 PD-L1, PD-L2 중 하나 이상과의 상호작용으로부터 유발된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 저해하는 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 이의 결합상대 중 하나 이상으로의 PD-1 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-L1 및/또는 PD-L2로의 PD-1 결합을 억제한다. 예를 들어, PD-1 결합 길항제는 하기를 포함한다: PD-L1 및/또는 PD-L2 와의 PD-1 의 상호작용으로 유발된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 저해하는, 항-PD-1 항체, 이의 항원-결합 단편, 면역결합체, 융합 단백질, 올리고펩티드, 및 기타 분자. 일 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1을 통한 T 림프구 매개된 신호전달에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 통해 매개된 음성 공통자극 신호를 감소시켜서 기능이상 T-세포에 기능이상을 덜게 한다 (예를 들면, 항원 인식에 대한 효과기 반응을 증진함). 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체이다. 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기술된 MDX-1106 (니볼루맵)이다. 또 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기술된 CT-011 (피딜리주맵)이다. 또 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 본원에 기술된 MEDI-0680 (AMP-514)이다. 또 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 본원에서 기재된 PDR001이다. 또 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 본원에서 기재된 REGN2810이다. 또 다른 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 본원에서 기재된 BGB-108이다.

- [0105] 용어 “PD-L1 결합 길항제”는, PD-L1 의, 이의 결합 상대 예컨대 PD-1, B7-1 중 하나 이상과의 상호작용으로부터 유발된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 저해하는 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 이의 결합 상대로의 PD-L1 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-1 및/또는 B7-1로의 PD-L1 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 하기를 포함한다: PD-L1 의, 이의 결합 상대 예컨대 PD-1 및/또는 B7-1 중 하나 또는 그 이상과의 상호작용으로부터 유발된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 저해하는, 항-PD-L1 항체, 이의 항원-결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드, 및 기타 분자. 일 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1을 통한 T 림프구 매개된 신호전달에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 통해 매개된 음성 공통자극 신호를 감소시켜서 기능이상 T-세포에 기능이상 을 덜게 한다 (예를 들면, 항원 인식에 대한 효과기 반응을 증진함). 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 특정 양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기술된 YW243.55.S70이다. 또 다른 특정 양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기술된 MDX-1105이다. 한편 또 다른 특정 양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기술된 MPDL3280A (아테조리주맙)이다. 한편 또 다른 특정 양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기술된 MEDI4736 (두르발 루맙)이다. 한편 또 다른 특정 양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기술된 YW243.55.S70이다. 한편 또 다른 특정 양태에서, 항-PD-L1 항체는 본원에 기술된 MSB0010718C (아벨루맙)이다.
- [0106] 용어 "PD-L2 결합 길항제"는, PD-L2 의, 이의 결합 상대 예컨대 PD-1 중 하나 이상과의 상호작용으로부터 유발된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 저해하는 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 이의 결합 상대 중 하나 이상으로의 PD-L2 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-1로의 PD-L2 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L2 길항제는 하기를 포함한다: PD-L2 의, 이의 결합 상대 예컨대 PD-1 중 하나 이상과의 상호작용으로부터 유발된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 저해하는, 항-PD-L2 항체, 이의 항원-결합 단편, 면역접합체, 융합 단백질, 올리고펩티드, 및 기타 분자. 일 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2를 통한 T 림프구 매개된 신호전달에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 통해 매개된 음성 공통자극 신호를 감소시켜서 기능이상 T-세포에 기능이상을 덜게 한다 (예를 들면, 항원 인식에 대한 효과기 반응을 증진함). 일부 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 면역접합체이다.
- [0107] 본원에서 사용되는 용어 "OX40"는, 달리 나타내지 않는 한, 영장류 (예컨대, 인간) 및 설치류 (예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 OX40를 나타낸다. 용어는 "전장" 비가공된 OX40 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 OX40의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 OX40의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 OX40의 아미노산 서열은 서열 번호: 354에 명시되어 있다.
- [0108] "OX40 활성화"는 OX40 수용체의 활성화를 지칭한다. 일반적으로, OX40 활성화는 신호 형질도입을 유발한다.
- [0109] 용어 "애타머"는 표적 분자, 예컨대 폴리펩티드에 결합할 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 애타머는 TIGIT 폴리펩티드에, 또는 TIGIT의 발현을 조절하는 신호 경로 내의 분자에 특이적으로 결합할 수 있다. 애타머의 생성 및 치료적 용도는 본 분야에 잘 확립되어 있다. 예를 들어 다음을 참조한다: 미국 특허 번호 5,475,096 및 연령-관련된 황반 변성을 치료하기 위한 MACUGEN® (Eyetechn, New York)의 치료적 효능.
- [0110] 면역 기능이상의 맥락에서의 용어 "기능이상"은 항원성 자극에 대한 감소된 면역 반응성의 상태를 지칭한다.
- [0111] 용어 “기능이상”은, 본원에 사용된 바와 같이, 또한 항원 인식에 대한 내화성 또는 비반응성, 특히 항원 인식을 다운-스트림 T 세포 효과기 작용, 예컨대 증식, 사이토카인 생산 (예컨대, 감마 인터페론) 및/또는 표적 세포 사멸로 번역하는 능력의 손상을 포함한다.
- [0112] "항체-의존적 세포-매개된 세포독성" 또는 "ADCC"는 특정 세포독성 세포 (예를 들면 NK 세포, 호중구, 및 마크로파지)에 존재한 Fc 수용체 (FcRs) 상에서 결합된 분비된 면역글로불린이 이들 세포독성 효과기 세포를 항원-보유 표적 세포에 특이적으로 결합시킬 수 있고 그 뒤에 표적 세포를 세포독소로 사멸시킬 수 있는 세포독성의 형태를 지칭한다. ADCC, NK 세포 매개용 1차 세포는 Fc γ RIII 만을 발현하고, 반면에 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII을 발현한다.gggg 조혈 세포상의 FcR 발현은 다음 문헌의 464 페이지 상의 표 3에 요약되어 있다: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991). 해당 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위해, 예컨대 미국 특허 번호 5,500,362 또는 5,821,337 또는 미국 특허 번호 6,737,056 (Presta)에 기재된, 시험관내 ADCC 검정이 수행될 수 있다. 상기 검정을 위한 유용한 효과기 세포는 PBMC 및 NK 세포를 포함한다. 대안적으로, 또는 부가적으로, 해당 분자의 ADCC 활성은 하기와 같이 생체내 평가된다: 예를 들면, 하기에 기술된 바와 같은 동물 모델: Clynes *et al.* *PNAS (USA)* 95:652-656 (1998). ADCC 활성 평가를 위한 예시적 검정은 본원에서 실시예에

제공된다.

- [0113] 용어 “무감작”은, T 세포 수용체를 통하여 전달된 불완전하거나 불충분한 신호로 인하여 유발된 항원 자극에 대한 비반응성 상태 (예컨대, ras-활성화의 부재 하에서 세포내 Ca^{2+} 의 증가)를 지칭한다. T 세포 무감작은 또한, 공-자극의 부재하에서 항원에 의한 자극에서의 결과일 수 있으며, 이는 세포 내에서 공자극의 맥락 내에서도 항원에 의한 차후 활성화에 내화성이 되는 것을 유발한다. 무반응성 상태는 종종 인터루킨-2 (IL-2)의 존재에 의해 무효화될 수 있다. 무감작 T 세포는 클론성 증식을 경험하고/하거나 효과기 작용을 획득하지 않는다.
- [0114] “T 세포 작용 증진”은 갱신된, 지속된 또는 증폭된 생물학적 기능을 갖기 위해 효과기 또는 기억 T 세포를 유도, 유발 또는 자극시키는 것을 의미한다. T-세포 작용 증진의 예는 하기를 포함한다: 개입 이전 상기 수준에 비해, $CD8^{+}$ 효과기 T 세포로부터 γ -인터페론의 증가된 분비, $CD4^{+}$ 기억 및/또는 효과기 T-세포로부터 γ -인터페론의 증가된 분비, $CD4^{+}$ 효과기 및/또는 기억 T 세포의 증가된 증식, $CD8^{+}$ 효과기 T-세포의 증가된 증식, 증가된 항원 반응성 (예를 들면, 청소능). 일 구현예에서, 증진의 수준은 적어도 50%, 대안적으로 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 200%이다. 이러한 증진을 측정하는 방식은 본 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다.
- [0115] 용어 “고갈”은 다수의 만성 감염 및 암 동안 발생하는 지속된 TCR 신호전달로부터 야기된 T 세포 기능 이상의 상태로서의 T 세포 고갈을 지칭한다. 이는, 이것이 불완전하거나 결핍된 신호전달을 통하여 야기되나, 지속된 신호전달로부터 야기된다는 점에서 무감작과 구별된다. 이는 하기에 의하여 정의된다: 불량한 효과기 작용, 억제성 수용체의 지속된 발현, 및 작용성 효과기 또는 기억 T 세포의 것과 구별되는 전사 상태. 고갈은 염증 및 종양의 최적 조절을 방해한다. 고갈은 하기 둘 모두에 의하여 유발될 수 있다: 음성 조절 경로 (예컨대, 면역조절 사이토카인), 뿐만 아니라 세포 고유 음성 조절 (공자극) 경로 (PD-1, B7-H3, B7-H4 등).
- [0116] “T 세포 작용 증진”은, 지속되거나 증폭된 생물학적 작용을 갖기 위하여, 또는 고갈되거나 비활성인 T 세포를 갱신하거나 재활성화하기 위하여, T 세포를 유도, 유발, 또는 자극하는 것을 의미한다. T 세포 작용 증진의 예시는 하기를 포함한다: $CD8^{+}$ T-세포 유래의 γ -인터페론의 증가된 분비, 증가된 증식, 증가된 항원 반응성 (예컨대, 바이러스, 병원체, 또는 종양 청소율) (처치 전 수준과 비교하여). 일 구현예에서, 증진의 수준은 적어도 50%, 대안적으로 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 200%이다. 이러한 증진을 측정하는 방식은 본 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다.
- [0117] “T 세포 기능이상 장애”는 항원 자극에 대하여 감소된 반응성으로 특징화된 T 세포의 장애 또는 병태이다. 특정 구현예에서, T-세포 기능이상 장애는 OX40 및/또는 OX40L을 통한 부적절한 감소된 신호전달과 특이적으로 관련된 장애이다. 또 다른 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는, T 세포가 사이토카인을 분비하고, 세포용해 활성을 증식 또는 실행하는데 있어서 무감작성이거나 감소된 능력을 갖는 것이다. 특정 양태에서, 감소된 반응성은 면역원을 발현하는 병원체 또는 종양의 비효율적 조절을 유발한다. T-세포 기능이상을 특징으로 하는 T 세포 기능이상 장애의 예는 미해결 (unresolved) 급성 감염, 만성 감염, 및 종양 면역성을 포함한다.
- [0118] “종양 면역성”은 종양이 면역 인식 및 청소율에 대해 회피되는 과정을 지칭한다. 따라서, 치료 개념으로서, 종양 면역성은, 상기 회피가 약화되고, 상기 종양이 면역계에 의하여 인식되고 공격될 경우 “치료된” 것이다. 종양 인식의 예는 종양 결합, 종양 수축, 및 종양 제거를 포함한다.
- [0119] “면역원성”은 면역 반응을 일으키는 특정 물질의 능력을 지칭한다. 종양은 면역원성이며, 면역 반응에 의한 종양 세포의 청소를 보조하는 종양 면역원성을 증진시킨다. 종양 면역원성을 증진시키는 예는 OX40 결합 효능제 (예를 들어, 항-OX40 효능제 항체) 및 TIGIT 억제제 (예를 들어, 항-TIGIT 차단 항체)를 사용한 치료를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0120] “지속된 반응”은, 치료 중지 후 종양 성장 감소에 대한 지속된 효과를 지칭한다. 예를 들어, 종양 크기는, 투여 단계의 개시시점에서의 크기와 비교하여 상동하거나 보다 작게 유지될 수 있다. 일부 구현예에서, 지속된 반응은, 적어도 치료 기간의 적어도 1.5X, 2.0X, 2.5X, 또는 3.0X 길이의 치료 기간과 상동한 기간을 갖는다.
- [0121] 본원에 사용된 바와 같이, “담체”는 하기를 포함한다: 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 안정화제 (이용된 투여량 및 농도에서 이에 노출된 세포 또는 포유동물에 비독성임). 생리학적으로 허용가능한 담체는, 종종, 수성 pH 완충액이다. 생리학적으로 허용가능한 담체의 예는 완충제, 예를 들어, 포스페이트, 시트레이트, 및 기타 유기산; 아스코르브산을 포함하는 항산화제; 저분자량(약 10개 잔기 미만) 폴리펩티드; 단백질, 예를 들어, 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예를

들어, 글라이신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신; 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 포함하는 당류, 이당류, 및 다른 탄수화물; 킬레이팅제, 예를 들어, EDTA; 당 알콜, 예를 들어, 만니톨 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온, 예를 들어, 나트륨; 및/또는 비이온성 계면활성제, 예를 들어 TWEEN™, 폴리에틸렌글리콜 (PEG), 및 Pluronic™ 을 포함한다.

[0122] "패키지 삽입물"은 용법, 복용량, 투여, 금기사항, 포장된 생성물과 병용되는 기타 치료 생성물, 및/또는 이와 같은 치료 생성물의 사용과 관련된 경고문 등을 함유한 약제의 상업적 포장 내에 관례적으로 포함되는 지시사항에 관한 정보를 함유한 약제의 상업적 포장 내에 관례적으로 포함된 설명서를 지칭한다.

[0123] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 임상 병리학적 과정 동안 치료받는 개체 또는 세포의 본래의 과정을 변화시키려는 시도에서의 임상적 중재술을 지칭한다. 목적 치료 효과는 하기를 포함한다: 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 완화 또는 경감, 차도, 또는 개선된 진단성. 예를 들어, 개체는, 만약 암과 관련된 하나 이상의 증상이 비제한적으로 하기를 포함하여 경감 또는 제거되었다면 성공적으로 "치료된" 것이다: 암성 세포의 증식 감소 (또는 파괴), 질환으로 유발된 증상의 감소, 질환을 앓는 군의 생활의 질 증가, 질환을 치료하는데 요구되는 기타 약제의 투여량 감소, 질환의 진행 지연, 및/또는 개체 생존의 연장.

[0124] 본원에서 사용된 바와 같이, "질환의 진행 지연"은 질환 (예컨대 암)의 진행을 보류, 방해, 지체, 저지, 안정화, 및/또는 연기하는 것을 의미한다. 상기 지연은 질환의 이력 및/또는 치료받는 개체에 따라 다양한 시간의 길이일 수 있다. 당해분야의 숙련가에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의미한 지연은, 사실상, 개체에서 질환이 발병하지 않는다는 점에서, 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 말기 암, 예컨대 전이의 발병이 지연될 수 있다.

[0125] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "암 재발을 감소시키거나 억제하는 것"은 종양 또는 암 재발 또는 종양 또는 암 진행을 감소시키거나 억제하는 것을 의미한다.

[0126] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 규제되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는, 포유류에서의 생리적 병태를 가리키거나 또는 기술한다. 상기 정의에는 양성 및 악성 암뿐만 아니라 휴면기 종양 또는 미세전이물이 포함된다. 암의 예는 비제한적으로, 암종, 골수종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병을 포함한다. 상기 암의 더욱 특정한 예시는 하기를 포함한다: 다발성 골수종 (MM), 편평상피 세포 암, 폐암(소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평상피 암종 포함), 복막암, 간세포 암, 위(gastric)암 또는 위(stomach)암(위장관 암 포함), 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 자궁경부암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액샘 암종, 신장암 또는 신장 암, 간암, 전립선암, 외음부 암, 갑상샘암, 간 암종, 다양한 유형의 두경부 암뿐만 아니라 B-세포 림프종(저등급/난포성 비-호지킨 림프종(NHL); 소 림프구(SL) NHL; 중간 등급/난포성 NHL; 중간 등급 확산성 NHL; 고등급 면역아세포성 NHL; 고등급 림프아세포성 NHL; 고등급 소형 비-절단 세포 NHL; 대부피 질환 NHL; 외투 세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발렌스트롬 거대글로블린혈증 포함); 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프아세포성 백혈병(ALL); 모양 세포 백혈병; 만성적 골수아세포성 백혈병; 및 이식후 림프증식성 장애(PTLD)뿐만 아니라 모반증에 관련된 비정상 혈관 증식, 부종(예컨대 뇌종양에 관련된 부종), 및 메이그 증후군이 포함된다.

[0127] 용어 "종양"은 악성이든 양성이든, 모든 신생물성 세포 성장 및 증식, 그리고 모든 전-암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 용어들 "암", "암성", "세포 증식성 장애", "증식성 장애" 및 "종양"은 본원에서 상호 배타적인 것이 아니다.

[0128] 본원에 사용된 바와 같이, "전이"는 암 세포의 원발성 위치로부터 신체의 다른 부분으로의 확산을 의미한다. 암 세포는 원발성 종양으로부터 촉발하여, 림프관 또는 혈관을 통하여 침투하고, 혈류를 통하여 순환하고, 그리고 체내 정상 조직 내의 원격 병소 내에서 성장 (전이)할 수 있다. 전이는 국지적이거나 원격일 수 있다. 전이는, 원발성 종양으로부터 촉발하여, 혈류를 통하여 이동하고, 그리고 원격 부위에서 증식하는 종양 세포 상에 따른 순차적 과정이다. 신규 부위에서, 세포는 혈액 공급을 수립하고, 생명-위협적인 덩어리(mass)를 형성하도록 성장할 수 있다. 종양 세포 내의 자극성 및 억제성 분자 경로 둘 다는 이의 거동을 조절하고, 원격 부위 내의 종양 세포 및 숙주 세포 사이의 상호작용은 또한 유의미하다.

[0129] "유효량"은 특정 장애의 측정가능한 개선 또는 예방을 부여하는데 요구되는 최소한의 최소 농도이다. 본원의 유효량은 개체의 질환 단계, 연령, 성별 및 체중과 같은 요인, 및 환자에서의 목적 반응을 일으키는 항체의 능력에 따라 가변될 수 있다. 유효량은 또한, 치료의 임의의 독성 또는 유해 효과가 치료적 유익 효과를 능가하는 것이다. 예방 용도에 대하여, 유익한 또는 원하는 결과는 결과 예컨대 위험 제거 또는 감소, 중증도 약화, 또는

질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동 증상, 질환의 발달 동안 나타나는 그 합병증 및 중간체 병리적 표현형을 포함하여, 질환의 개시 지연을 포함한다. 치료 용도에 대하여, 유익한 또는 원하는 결과는 임상 결과 예컨대 질환에서 비롯되는 하나 이상의 증상 감소, 질환을 앓는 군의 삶의 질 증가, 질환을 치료하는데 필요한 다른 약제의 용량 감소, 예컨대 질환의 표적화, 질환 진행의 지연을 통한 기타 약제의 효과 증강, 및/또는 생존 연장을 포함한다. 암 또는 종양의 경우, 치료학적 유효량의 약물은 암 세포수를 감소시키고/시키거나; 종양 크기를 감소시키고/시키거나; 말초 장기로의 암 세포 침윤을 억제(즉, 어느 정도 느리게 하거나 정지)하고/하거나; 종양 전이를 억제(즉, 어느 정도 느리게 하거나 바람직하게는 정지)하고/하거나; 종양 성장을 어느 정도로 억제하고/하거나; 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도로 완화시키는 것에 대한 효과를 가질 수 있다. 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 유효량은 직접적으로 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 처치를 달성하는데 충분한 양이다. 임상 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 유효량은 또 다른 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물과 함께 달성될 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 따라서, "유효량"은 하나 이상의 치료제 투여의 맥락에서 고려될 수 있고, 그리고 만일 하나 이상의 다른 제제와 함께 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성되면 단일 제제는 효과적인 양으로 제공되는 것으로 고려될 수 있다.

[0130] 본원에 사용된 바와 같이, "~와 결합하여"는 기타 치료 양식에 더하여 일 치료 양식을 투여하는 것을 지칭한다. 따라서, "~와 결합하여"는 개체에게 기타 치료 양식을 투여하기 전, 동안, 또는 후의 일 치료 양식을 투여하는 것을 지칭한다.

[0131] 본원에 사용된 바와 같이, "대상체" 또는 "개체"는, 비제한적으로, 인간 또는 비-인간 포유동물, 예컨대 소, 말, 개, 양, 고양이를 포함하는 포유동물을 의미한다. 더욱 바람직하게는, 대상체는 인간이다. 환자들은 또한 본원에서 대상체이다.

[0132] "화학치료제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물을 포함한다. 화학 치료제의 예시는 하기를 포함한다: 에를로티닙 (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), 보르테조미 (VELCADE®, Millennium Pharm.), 디설피람, 에피갈로카테킨 갈레이트, 살리노스포라미드 A, 카필조미, 17-AAG (젤다나마이신), 라디시콜, 락테이트 탈수소효소 A (LDH-A), 폴베스트란트 (FASLODEX®, AstraZeneca), 서니팅 (SUTENT®, Pfizer/Sugen), 레트르졸 (FEMARA®, Novartis), 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Novartis), 피나서네이트 (VATALANIB®, Novartis), 옥살리플라틴 (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시롤리무스, RAPAMUNE®, Wyeth), 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파미 (SCH 66336), 소라페닙 (NEXAVAR®, Bayer Labs), 제피티닙 (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, 알킬화제 예컨대 티오테파 및 CYTOXAN® 사이클로포스파마이드; 알킬 설포네이트 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민 (알트레타민, 트리에틸렌멜라민 포함), 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸로멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (토포테칸 및 이리노테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC1065 (이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이젤레신 합성 유사체 포함); 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 아데노코르티코이드 (포함 프레드니손 및 프레드니솔론); 시프로테론 아세테이트; 5 α -환원효소 포함 피나스테라이드 및 두타스테라이드; 보리노스타트, 로미렙신, 파노비노스테트, 발프로산, 모세티노스타트 돌라스타틴; 알데스류킨, 탈크 듀오 카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘루테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티닌; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로르암부실, 클로마파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항생제 예컨대 엔딘 항생제 (예컨대, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 γ II 및 칼리키아마이신 ω II (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186); 다이네마이신 (다이네마이신 A 포함); 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오키노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 엔딘 항생 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캇티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN® (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 아이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질 예컨대 메토타렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체 예컨대 테노프테린, 메토타렉세이트, 프테로프테린, 트리메타렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아

미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스탄올, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-부신제 예컨대 아미노글루테티마이드, 미토탄, 트릴로스탄; 염산 보충물 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레벨린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피달늄; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK® 다당류 착물 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 라족산; 라이족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라바이노사이드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예컨대, 탁솔(TAXOL) (파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (크레모포어-없음), 파클리탁셀의 알부민-가공 나노입자 제형 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), 및 TAXOTERE® (도세탁셀, 독세탁셀; Sanofi-Aventis); 클로르람부실; GEMZAR® (젬시타빈); 6-티오구아닌; 머캅토포린; 메토티렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 에토포사이드 (VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE® (비노렐빈); 노반트론; 테니포사이드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (XELODA®); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 및 상기 중 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0133] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: (i) 하기를 포함하는, 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절인자 (SERM)와 같이 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제: 예를 들어, 타목시펜 (NOLVADEX®; 타목시펜 시트레이트 포함), 칼록시펜, 드롤록시펜, 아이오독시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON® (토레미펜 시트레이트); (ii) 하기와 같은, 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제: 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티마이드, MEGASE® (메게스트롤 아세테이트), AROMASIN® (엑세메스탄; Pfizer), 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR® (보로졸), FEMARA® (레트로졸; Novartis), 및 ARIMIDEX® (아나스트로졸; AstraZeneca); (iii) 항-안드로겐 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 부세렐린, 트립테레린, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 디에틸stil베스트롤, 프레마린, 플루옥시메스테론, 모든 트랜스레티온산, 펜레티나이드, 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나아제 억제제; (v) 지질 키나아제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식에서 연루된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것들, 예컨대, 예를 들어, PKC-알파, Ral 및 H-Ras; (vii) 리보자임 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예컨대, ANGIOZYME®) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, 및 VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제 예컨대 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; 및 (ix) 상기 중 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 및 유도체.

[0134] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 알렘투주맵(캄파스(Campath)), 베바시주맵(AVASTIN®, Genentech); 세톡시맵(ERBITUX®, Imclone); 파니투무맵(VECTIBIX®, Amgen), 리툽시맵(RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), 퍼투주맵(OMNITARG®, 2C4, Genentech), 트라스투주맵(HERCEPTIN®, Genentech), 토시투모맵(Bexxar, Corixa) 및 항체 약물 콘주게이트, 겐투주맵 오조가미신(MYLOTARG®, Wyeth). 본 발명의 화합물과 조합된 제제로서 치료적 잠재력을 갖는 추가의 인간화된 단클론성 항체는 하기를 포함한다: 아폴리주맵, 아셀리주맵, 아틀리주맵, 바피뉴주맵, 비바투주맵 메르탄신, 칸투주맵 메르탄신, 세렐리주맵, 세르톨리주맵 페골, 시드푸시투주맵, 시드투주맵, 다클리주맵, 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 에프라투주맵, 에를리주맵, 펠비주맵, 폰톨리주맵, 겐투주맵 오조가미신, 이노투주맵 오조가미신, 이필리무맵, 라베투주맵, 린투주맵, 마투주맵, 메폴리주맵, 모타비주맵, 모토비주맵, 나탈리주맵, 니모투주맵, 놀로비주맵, 누마비주맵, 오크렐리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 파스콜리주맵, 펙푸시투주맵, 펙투주맵, 펙셀리주맵, 랄리비주맵, 라니비주맵, 레슬리비주맵, 레슬리주맵, 레시비주맵, 로벨리주맵, 루폴리주맵, 시브로투주맵, 시폴리주맵, 손투주맵, 타카투주맵 테트락세탄, 타도시주맵, 탈리주맵, 테피바주맵, 토실리주맵, 토랄리주맵, 트라스투주맵, 투코투주맵 셀모류킨, 투쿠시투주맵, 우마비주맵, 유르톡사주맵, 유스테키누맵, 및 비실리주맵, 항-인터류킨-12 (예컨대, ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories (인터류킨-12 p40 단백질을 인식하기 위하여 유전적으로 변형된 재조합 베타적 인간-서열, 전장 IgG1 λ 항체)).

[0135] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: "EGFR 억제제," (EGFR에 결합하거나, 달리는 이에 직접 상호작용하고,

이의 신호전달 활성을 예방 또는 감소시키는 화합물로 지칭되고, 대안적으로 “EGFR 길항제”로 지칭됨). 상기 제제의 예시는 EGFR에 결합하는 항체 및 소분자를 포함한다. EGFR에 결합하는 항체의 예시는 하기를 포함한다: Mab 579 (ATCC CRL HB 8506), Mab 455 (ATCC CRL HB8507), Mab 225 (ATCC CRL 8508), Mab 528 (ATCC CRL 8509) (참고: US 특허 번호 4,943, 533, Mendelsohn et al.) 및 이의 변이체, 예컨대 키메라화된 225 (C225 또는 세툽시맙; ERBUTIX®) 및 재형상화된 인간 225 (H225) (참고: WO 96/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, 완전 인간, EGFR-표적 항체 (Imclone); 유형 II 돌연변이체 EGFR에 결합하는 항체 (US 특허 번호 5,212,290); US 특허 번호 5,891,996에 기재된, EGFR에 결합하는 인간화되고 키메라성인 항체; 및 EGFR에 결합하는 인간 항체, 예컨대 파니투무맙의 ABX-EGF (참고: WO98/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto et al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EMD7200 (마투주맙) EGFR 결합 (EMD/Merck)을 위하여 EGF 및 TGF-알파 둘 모두와 경쟁하는 EGFR에 대하여 지향된, 인간화된 EGFR 항체; 및 인간 EGFR 항체, HuMax-EGFR (GenMab); 완전 인간 항체 (하기로 공지됨: E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6. 3 및 E7.6. 3 그리고 하기에 기술됨: US 6,235,883; MDX-447 (Medarex Inc); 및 mAb 806 또는 인간화된 mAb 806 (Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004)). 항-EGFR 항체는 세포독성 제제와 콘주게이트되어 이로써 면역콘주게이트를 생성할 수 있다 (참고: 예를 들어 EP659,439A2, Merck Patent GmbH). EGFR 길항제는 하기를 포함한다: 하기에 기술된 화합물과 같은 소분자: 미국 특허 번호 5,616,582, 5,457,105, 5,475,001, 5,654,307, 5,679,683, 6,084,095, 6,265,410, 6,455,534, 6,521,620, 6,596,726, 6,713,484, 5,770,599, 6,140,332, 5,866,572, 6,399,602, 6,344,459, 6,602,863, 6,391,874, 6,344,455, 5,760,041, 6,002,008, 및 5,747,498, 뿐만 아니라 하기의 PCT 공보: WO98/14451, WO98/50038, WO99/09016, 및 WO99/24037. 특정한 소분자 EGFR 길항제는 하기를 포함한다: OSI-774 (CP-358774, 에를로티닙, TARCEVA® Genentech/OSI 의약품); PD 183805 (CI 1033, 2-프로펜아미드, N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-[3-(4-모폴리닐)프로폭시]-6-퀴나졸리닐]-, 디하이드로클로라이드, Pfizer Inc.); ZD1839, 게피티닙 (IRESSA®) 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-아미노-4-(3-메틸페닐-아미노)-퀴나졸린, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-N2-(1-메틸-피페리딘-4-일)-피리미도[5,4-d]피리미딘-2,8-디아민, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-페닐에틸)아미노]-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페놀); (R)-6-(4-하이드록시페닐)-4-[(1-페닐에틸)아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘); CL-387785 (N-[4-[(3-브로모페닐)아미노]-6-퀴나졸리닐]-2-부틴아미드(butynamide); EKB-569 (N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐]-4-(디메틸아미노)-2-부텐아미드 (Wyeth); AG1478 (Pfizer); AG1571 (SU 5271; Pfizer); 이중 EGFR/HER2 티로신 키나제 억제제 예컨대 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016 또는 N-[3-클로로-4-[(3 플루오로페닐)메톡시]페닐]-6[[[2메틸설포닐)에틸]아미노]메틸]-2-푸라닐]-4-퀴나졸린아민).

[0136]

화학치료제는 또한 하기를 포함할 수 있다: 티로신 키나제 억제제 (선행 단락에 주지된 EGFR-표적화된 약물 포함); 소분자 HER2 티로신 키나제 억제제 예컨대 TAK165 (Takeda로부터 이용가능함); CP-724,714, ErbB2 수용체 티로신 키나제의 경구 선택적 억제제 (Pfizer 및 OSI); 이중-HER 저해제 예컨대 EKB-569 (Wyeth로부터 이용가능함) (EGFR에 우선적으로 결합하지만 HER2 및 EGFR-과발현 세포 둘 모두를 억제함); 라파티닙 (GSK572016; Glaxo-SmithKline로부터 이용가능함), 경구 HER2 및 EGFR 티로신 키나제 억제제; PKI-166 (Novartis로부터 이용가능함); 팬(pan)-HER 억제제 예컨대 카네르티닙 (CI-1033; Pharmacia); Raf-1 억제제 예컨대 안티센스 제제 ISIS-5132 (Raf-1 신호전달을 억제하는 ISIS 의약품으로부터 이용가능함); 비-HER 표적화된 TK 억제제 예컨대 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Glaxo SmithKline로부터 이용가능함); 다중-표적화된 티로신 키나제 저해제 예컨대 수니티닙 (SUTENT®, Pfizer로부터 이용가능함); VEGF 수용체 티로신 키나제 저해제 예컨대 바탈라닙 (PTK787/ZK222584, Novartis/Schering AG로부터 이용가능함); MAPK 세포외 조절된 키나제 I 저해제 CI-1040 (Pharmacia로부터 이용가능함); 퀴나졸린, 예컨대 PD 153035, 4-(3-클로로아닐리노) 퀴나졸린; 피리도피리미딘; 피리미도피리미딘; 피롤로피리미딘, 예컨대 CGP 59326, CGP 60261 및 CGP 62706; 피라졸로피리미딘, 4-(페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘; 쿠르쿠민 (디페롤로일 메탄, 4,5-비스 (4-플루오로아닐리노)프탈이미드); 타이르포스틴 (니트로티오펜 모이어티 함유); PD-0183805 (Warner-Lambers); 안티센스 분자 (예를 들면, HER-암호화 핵산에 결합하는 것들); 퀴녹살린 (US 특허 번호 5,804,396); 트리포스틴 (US 특허 번호 5,804,396); ZD6474 (Astra Zeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); 팬(pan)-HER 억제제 예컨대 CI-1033 (Pfizer); 아피리타크 (ISIS 3521; Isis/Lilly); 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®); PKI 166 (Novartis); GW2016 (Glaxo SmithKline); CI-1033 (Pfizer); EKB-569 (Wyeth); 세막시닙 (Pfizer); ZD6474 (AstraZeneca); PTK-787 (Novartis/Schering AG); INC-1C11 (Imclone), 라파마이신 (시롤리무스, RAPAMUNE®); 또는 하기 특허 공보 중 임의의 것에 기재된 것들: 미국 특허 번호 5,804,396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960

(American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) 및 WO 1996/33980 (Zeneca).

[0137] 화학치료제는 텍사메타손, 인터페론, 콜히친, 메토프린, 사이클로스포린, 암포테리신, 메트로니다졸, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 아미포스틴, 삼산화비소, 아스파라기나제, BCG 생균, 베바쿠지맙, 백사로틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 다베포에틴 알파, 데니류킨, 텍스라죽산, 에포에틴 알파, 엘로티닙, 펠그라스티م, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 레날리도미드, 레바미졸, 메스나, 메톡살렌, 난드롤론, 넬라라빈, 노페투모맙, 오프렐벤킨, 팔리페르민, 파미드로네이트, 페가데마제, 페가스파가제, 페그펠그라스티م, 페메트렉세드 2나트륨, 플리카마이신, 포르피머 나트륨, 퀴나크린, 라스부리카제, 사르그라마스티, 테모졸로미드, VM-26, 6-TG, 토레미펜, 트레티노인, ATRA, 발루비신, 졸레드로네이트 및 졸레드로산 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0138] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 티소코르톨 피발레이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 알코올, 모메타손, 암시노나이드, 부테소나이드, 데소나이드, 플루오시노나이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 베타메타손, 베타메타손 나트륨 포스페이트, 텍사메타손, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 플루오코르톨론, 하이드로코르티손-17-부티레이트, 하이드로코르티손-17-발레레이트, 아클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타손-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트 및 플루프레드니텐 아세테이트; 면역 선택적 항-염증성 펩티드 (ImSAIDs) 예컨대 페닐알라닌-글루타민-글리신 (FEG) 및 이의 D-이성질체 형태 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); 항-류마티스성 약물 예컨대 아자티오프린, 사이클로스포린 (사이클로스포린 A), D-페니실아민, 금 염, 하이드록시클로로퀸, 레플루노마이드미노사이클린, 설파살라진, 중앙 피사 인자 알파 (TNF α) 차단제 예컨대 에타네르셉트 (엔브렐), 인플릭시맙 (레미케이드), 아달리무맙 (휴미라), 세르톨리주맙 페글 (심지아), 골리무맙 (심포니), 인터류킨 1 (IL-1) 차단제 예컨대 아나킨라 (Kineret), T 세포 공자극 차단제 예컨대 아바타셉트 (Orencia), 인터류킨 6 (IL-6) 차단제 예컨대 토실리주맙 (ACTEMERA®); 인터류킨 13 (IL-13) 차단제 예컨대 레브리키주맙; 인터페론 알파 (IFN) 차단제 예컨대 론탈리주맙; 베타 7 인테그린 차단제 예컨대 rhuMAb Beta7; IgE 경로 차단제 예컨대 항-M1 프라임(prime); 분비된 동형삼량체 LTa3 및 막 결합된 헤테로트리머 LTa1/ β 2 차단제 예컨대 항-림프독소 알파 (LTa); 방사성 동위원소 (예를 들면, At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 및 Lu의 방사성 동위원소); 여러 종류의 조사 제제 예컨대 티오플라틴, PS-341, 페닐부티레이트, ET-18- OCH3, 또는 파르네실 전달효소 억제제 (L-739749, L-744832); 폴리페놀 예컨대 쿠에르세틴, 레스베라트롤, 피세아탄놀, 에피갈로카테킨(epigallocatechine) 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시아나딘, 베톨린산 및 이의 유도체; 자가포식 억제제 예컨대 클로로퀸; 델타-9-테트라하이드로칸나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파콘; 라파콜; 콜히친; 베톨린산; 아세틸캄프로테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프로테신; 포도필로톡신; 테가푸르 (UFTORAL®); 백사로틴 (TARGRETIN®); 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트 (예를 들면, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트 (DIDROCAL®), NE-58095, 졸레드로산/졸레드로네이트 (ZOMETA®), 알렌드로네이트 (FOSAMAX®), 팔미드로네이트 (AREDIA®), 틸루드로네이트 (SKELID®), 또는 리센드로네이트 (ACTONEL®); 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신 예컨대 THERATOPE® 백신; 페리포신, COX-2 억제제 (예를 들면 셀레코싹 또는 에토리코싹), 프로테오솜 억제제 (예를 들면 PS341); CCI-779; 티피파르닙 (R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 억제제 예컨대 오블리메르센 나트륨 (GENASENSE®); 픽산트론; 파르네실전달효소 억제제 예컨대 로나파르닙 (SCH 6636, SARASARTM); 및 상기 중 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 중 2종 이상의 조합 예컨대 CHOP, 하기의 병용요법에 대한 약어: 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론; 및 폴폭스(FOLFOX), 하기를 갖는 치료 레지멘에 대한 약어: 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (ELOXATINTM).

[0139] 화학치료제는 또한 하기를 포함한다: 진통, 해열 및 항-염증성 효과를 갖는 비-스테로이드 항-염증성 약물. NSAID는 효소 사이클로옥시게나제의 비-선택적 억제제를 포함한다. NSAID의 구체적인 예는 하기를 포함한다: 아스피린, 프로피온산 유도체 예컨대 이부프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르바이프로펜, 옥사프로진 및 나프록센, 아세트산 유도체 예컨대 인도메타신, 설린단, 에토돌락, 디클로페낙, 에놀산 유도체 예컨대 피록시캄, 펠록시캄, 테녹시캄, 드록시캄, 로르녹시캄 및 이속시캄, 페난산 유도체 예컨대 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 톨페남산, 및 COX-2 억제제 예컨대 셀레코싹, 에토리코싹, 루미라코싹, 파레코싹, 로페코싹, 로페코싹, 및 발데코싹. NSAID는 류마티스성 관절염, 골관절염, 염증성 관절병, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 라이타 증후군, 급성 통풍, 월경 곤란증, 전이성 골 통증, 두통 및 편두통, 수술후 통증, 염증 및 조직 손상으로 인한 경

통증 내지 중통증, 발열, 장폐색, 및 신장 산통과 같은 병태의 증상 완화를 위해 권고될 수 있다.

[0140] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 “사이토카인”은 일반적으로 단백질을 생산하는 세포 상에서 자가분비 효과를 갖거나 세포내 매개인자로서 기타 세포 상에서 작용하는 일 세포 집단에 의하여 방출된 단백질을 지칭한다. 상기 사이토카인의 예시는 하기를 포함한다: 림포카인, 모노카인, 인터류킨 (“IL”) 예컨대 IL-1, IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17A-F, IL-18 내지 IL-29 (예컨대 IL-23), IL-31 (PROLEUKIN[®] 포함) rIL-2; 종양-괴사 인자 예컨대 TNF- α 또는 TNF- β , TGF- β 1-3; 및 기타 폴리펩티드 인자 (백혈병 억제성 인자 (“LIF”), 모양체 신경영양 인자 (“CNTF”), CNTF-유사 사이토카인 (“CLC”), 카디오토로핀 (“CT”), 및 키트 리간드 (“KL”) 포함).

[0141] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 “케모카인”은 백혈구의 화학주성 및 활성화를 선택적으로 유도하는 능력을 가진 가용성 인자 (예컨대, 사이토카인)를 지칭한다. 이는 또한 혈관형성, 염증, 상처 치료 및 종양형성의 과정을 유발한다. 예시적 케모카인은 하기를 포함한다: IL-8, 무린 각질세포 화학주성 (KC)의 인간 동족체.

[0142] 표준 폴리펩티드 서열과 관련하여 “퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성”은 서열을 정렬하고 필요한 경우 최대 퍼센트 서열 동일성을 성취하기 위해 갭을 도입한 후 표준 폴리펩티드 서열내 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기의 %로서 정의되고 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존성 치환을 고려하지 않는다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 결정하기 위한 목적으로의 정렬은, 예를 들면, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 재량 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업계의 숙련가들은 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대의 정렬을 달성하는데 필요한 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하기 위한 적합한 파라미터를 결정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제조사 (Genentech, Inc.)에 의해 개발되었고, 소스 코드는 사용자 기록문서와 함께 하기와 같이 제출되었다: 미국 저작권 청, 워싱턴 D.C., 20559, 하기 하에서 등록됨: 미국 저작권 등록 번호 TXU510087. ALIGN-2 프로그램은 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코에 소재하는 Genentech, Inc.로부터 공개적으로 이용 가능하거나, 또는 소스 코드로부터 편집될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 UNIX 운영 체제, 예컨대 디지털 UNIX V4.0D 상에서 사용하기 위해 컴파일링되어야 한다. 모든 서열 비교 매개변수는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되어 바뀌지 않는다.

[0143] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 사용되는 상황에서, 소정의 아미노산 서열 A 내지, 및, 또는 소정의 아미노산 서열 B(이것은 소정의 아미노산 서열 B에 대해 특정의 아미노산 서열 동일성 %를 갖거나 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있음)의 아미노산 서열 동일성 %는 다음과 같이 계산된다:

[0144] 분수 X/Y의 100배

[0145] 여기서, X는 A 및 B의 프로그램 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의한 동일한 매치로서 스코어되는 아미노산 잔기의 수이고 Y는 B에서 아미노산 잔기의 총 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우, A 대 B의 % 아미노산서열 동일성은 B 대 A의 % 아미노산 서열 동일성은 동일하지 않음을 인식할 것이다. 달리 구체적으로 기재하지 않은 경우, 본원에 사용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 바로 직전의 문단에 기재된 바와 같이 수득한다.

[0146] 어구 “약학적으로 허용가능한”은 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분, 및/또는 이것으로 치료되는 포유동물과 화학적으로 및/또는 독물학적으로 양립가능해야 함을 표시한다.

[0147] 본 명세서에 사용된 바와 같이, “투여”란 화합물(예를 들면, 본 발명의 항-TIGIT 항체 또는 본 발명의 항-TIGIT 항체를 암호화하는 핵산) 또는 조성물(예를 들면, 약제학적 조성물, 예를 들면, 본 발명의 항-TIGIT 항체를 포함하는 약제학적 조성물)의 투여량을 대상체에 제공하는 방법을 의미한다. 본원에 기재된 방법에 사용되는 조성물은, 예를 들면, 정맥내로, 근육내로, 유리체내로 (예컨대, 유리체내 주입에 의하여), 예컨대 안구 소적(eye drop)에 의하여, 피내로, 경피로, 동맥내, 복강내, 병변내, 두개골내, 관절내, 전립선내, 흉막내, 기관내, 척추강내, 비강내, 질내, 직장내, 국소, 종양내, 복강내, 피하, 결막하, 소포내, 점막, 심막내, 태줄내, 안구내, 안와내, 경구, 국소적으로, 경피로, 흡입에 의해, 주사에 의해, 이식에 의해, 주입에 의해, 연속 주입에 의해, 직접 국부 관류용 표적 세포에 의해, 카테터에 의해, 세정에 의해, 크림으로 또는 지질 조성물로 투여할 수 있다. 본 명세서에서 기재된 방법에서 이용된 조성물은 또한 전신으로 또는 국소로 투여될 수 있다. 투여 방법은 다양한 인자 (예를 들면, 투여될 화합물 또는 조성물 및 치료될 병태, 질환, 또는 장애의 중증도)에 따라 가변될 수 있다.

- [0148] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "벡터"는 그것이 연결된 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 벡터의 한 종류는 추가의 DNA 분절을 이에 결합시킬 수 있는 환형 이중가닥 DNA 루프를 지칭하는 "플라스미드"이다. 벡터의 또 다른 유형은 파아지 벡터이다. 벡터의 또 다른 유형은 바이러스벡터이며, 여기서 추가의 DNA 분절은 바이러스 게놈으로 결합될 수 있다. 특정 벡터들은 이들이 도입된 숙주 세포에서 자율적으로 복제될 수 있다 (이를 테면, 복제의 세균성 원점 및 에피솜성 포유류 벡터들을 보유하는 세균성 벡터들). 다른 벡터들 (이를 테면, 비-에피솜성 포유류 벡터들)은 숙주 세포 안으로 도입시에 숙주 세포의 게놈안에 통합될 수 있고, 이로 인하여 숙주 게놈과 함께 복제된다. 더욱이, 특정 벡터는 작동가능하게 연결된 유전자의 발현을 주도할 수 있다. 그러한 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터" (또는 간략히, 재조합 벡터 또는 발현 벡터)로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기술에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드의 형태이다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0149] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "약"은 본 기술 분야의 숙련가에게 용이하게 공지된 각각의 값에 대한 통상적인 오차 범위를 나타낸다. 본원에서 "약(about)" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 상기 값 또는 파라미터 그 자체에 관한 구현예를 포함한다 (그리고 기술한다).
- [0150] **III. 예시적 항-TIGIT 항체**
- [0151] 본 발명은 대상체 (예를 들어, 인간)에서 암 또는 면역-관련 질환 (예를 들어, T 세포 기능이상 장애)을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는데 유용한 항-TIGIT 항체를 제공한다.
- [0152] 일 예시에서, 항-TIGIT 항체는, 인간 TIGIT의 Ser78, Ser80, 및 Lys82로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기 (예컨대, 1, 2, 또는 3 아미노산 잔기)를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 Ser80 및 Lys82 를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 Ser78 및 Ser80 을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 Ser78 및 Lys82 을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 Ser78, Ser80, 및 Lys82 를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.
- [0153] 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 인간 TIGIT의 Ser78, Ser80, 및/또는 Lys82에 추가로 잔기 Ala67을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Ser78 및 Ala67; Ser80 및 Ala67; Lys82 및 Ala67; Ser78, Ser80, 및 Ala67; Ser78, Lys82, 및 Ala67; Ser80, Lys82, 및 Ala67; 또는 Ser78, Ser80, Lys82, 및 Ala67을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.
- [0154] 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는, Ser78, Ser80, 및/또는 Lys82에 부가하여, 인간 TIGIT의 Glu60, Leu65, 및 Ile68로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기 (예컨대, 1, 2, 또는 3 아미노산 잔기)를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Ser78 및 Glu60; Ser80 및 Glu60; Lys82 및 Glu60; Ser78 및 Leu65; Ser80 및 Leu65; Lys82 및 Leu65; Ser78 및 Ile68; Ser80 및 Ile68; Lys82 및 Ile68을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Ser78, Ser80, 및 Glu60; Ser78, Ser80, 및 Leu65; Ser78, Ser80, 및 Ile68; Ser80, Lys82, 및 Glu60; Ser80, Lys82, 및 Leu65; Ser80, Lys82, 및 Ile68; Ser78, Lys82, 및 Glu60; Ser78, Lys82, 및 Leu65; Ser78, Lys82, 및 Ile68을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Ser78, Ser80, Lys82, 및 Glu60; Ser78, Ser80, Lys82, 및 Leu65; Ser78, Ser80, Lys82, 및 Ile68을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Glu60, Leu65, 및 Ser78; Glu60, Leu65, 및 Ser80; Glu60, Leu65, 및 Lys82; Leu65, Ile68, 및 Ser78; Leu65, Ile68, 및 Ser80; Leu65, Ile68, 및 Lys82; Glu60, Ile68, 및 Ser78; Glu60, Ile68, 및 Ser80; Glu60, Ile68, 및 Lys82를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Glu60, Leu65, Ile68, 및 Ser78; Glu60, Leu65, Ile68, 및 Ser80; Glu60, Leu65, Ile68, 및 Lys82를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Glu60, Leu65, Ser78, 및 Ser80; Glu60, Leu65, Ser78, 및 Lys82; Glu60, Leu65, Ser80, 및 Lys82; Leu65, Ile68, Ser78, 및 Ser80; Leu65, Ile68, Ser78, 및 Lys82; Leu65, Ile68, Ser80, 및 Lys82; Leu65, Glu60, Ser78, 및 Ser80; Leu65, Glu60, Ser78, 및 Lys82; Leu65, Glu60, Ser80, 및 Lys82를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Glu60, Leu65, Ser78, Ser80, 및 Lys82; Leu65, Ile68, Ser78, Ser80, 및 Lys82; Glu60, Leu65, Ser78, Ser80, 및 Lys82를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Ser78, Ser80, Glu60, Leu65, 및 Ile68; Ser78, Lys82, Glu60, Leu65, 및 Ile68; Ser80, 및 Lys82, Glu60, Leu65, 및 Ile68을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에

결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Ser78, Ser80, Lys82, Glu60, Leu65, 및 Ile68을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.

[0155] 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는, Ser78, Ser80, 및 Lys82에 부가하여, 인간 TIGIT의 Gln56, Asn70, Leu73, 및 His111로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기 (예컨대, 1, 2, 3, 또는 4 아미노산 잔기)를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Ser78, Ser80, Lys82, 및 Gln56; Ser78, Ser80, Lys82, 및 Asn70; Ser78, Ser80, Lys82, 및 Leu73; Ser78, Ser80, Lys82, 및 His111을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Ser78, Ser80, Lys82, Gln56, 및 Asn70; Ser78, Ser80, Lys82, Gln56, 및 Leu73; Ser78, Ser80, Lys82, Gln56, 및 His111; Ser78, Ser80, Lys82, Asn70, 및 Leu73; Ser78, Ser80, Lys82, Asn70, 및 His111; Ser78, Ser80, Lys82, Leu73, 및 His111을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Ser78, Ser80, Lys82, Gln56, Asn70, 및 Leu73; Ser78, Ser80, Lys82, Gln56, Asn70, 및 His111; Ser78, Ser80, Lys82, Gln56, Leu73, 및 His111; Ser78, Ser80, Lys82, Asn70, Leu73, 및 His111을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 Ser78, Ser80, Lys82, Gln56, Asn70, Leu73, 및 His111을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는, Ser78, Ser80, 및/또는 Lys82에 부가하여, 인간 TIGIT의 Thr55, Asn58, Asp63, Gln64, His76, Ile77, 및 Pro79로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기 (예컨대, 1, 2, 또는 3 아미노산 잔기)를 포함하는, 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.

[0156] 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Thr55, Gln56, Asn58, Glu60, Asp63, Gln64, Leu65, Ala67, Ile68, Asn70, Leu73, His76, Ile77, Ser78, Pro79, Ser80, Lys82, 및 His111을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Thr55, Gln56, Asn58, Glu60, Asp63, Gln64, Leu65, Ala67, Ile68, Asn70, Leu73, His76, Ile77, Ser78, Pro79, Ser80, Lys82, 및 His111로 이루어진 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.

[0157] 또 다른 예시에서, 항-TIGIT 항체는, 인간 TIGIT의 Thr55, Ser80, 및 Lys82로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기 (예컨대, 1, 2, 또는 3 아미노산 잔기)를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 Lys82를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 Ser80 및 Lys82를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 Thr55 및 Ser80 을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 Thr55 및 Lys82 을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 Thr55, Ser80, 및 Lys82 를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.

[0158] 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Thr55, Ser80, 및/또는 Lys82에 부가하여, 인간 TIGIT의 잔기 Gln56을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Thr55 및 Gln56; Ser80 및 Gln56; Lys82 및 Gln56; Thr55, Ser80, 및 Gln56; Thr55, Lys82, 및 Gln56; Ser80, Lys82, 및 Gln56; 또는 Thr55, Ser80, Lys82, 및 Gln56을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.

[0159] 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는, Thr55, Ser80, 및 Lys82에 부가하여, 인간 TIGIT의 Asn58, Glu60, Ile77, 및 Pro79로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기 (예컨대, 1, 2, 3, 또는 3 아미노산 잔기)를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Thr55 및 Asn58; Thr55 및 Glu60; Ser80 및 Asn58; Ser80 및 Glu60; Lys82 및 Asn58; Lys82 및 Glu60; Thr55 및 Ile77; Ser80 및 Ile77; Lys82 및 Ile77; Thr55 및 Pro79; Ser80 및 Pro79; Lys82 및 Pro79를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Thr55, Ser80, 및 Asn58; Thr55, Ser80, 및 Glu60; Thr55, Ser80, 및 Pro79; Ser80, Lys82, 및 Asn58; Ser80, Lys82, 및 Glu60; Ser80, Lys82, 및 Ile77; Ser80, Lys82, 및 Pro79; Thr55, Lys82, 및 Asn58; Thr55, Lys82, 및 Glu60; Thr55, Lys82, 및 Ile77; Thr55, Lys82, 및 Pro79를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Thr55, Ser80, Lys82, 및 Asn58; Thr55, Ser80, Lys82, 및 Glu60; Thr55, Ser80, Lys82, 및 Ile77; Thr55, Ser80, Lys82, 및 Pro79를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Asn58, Ile77, 및 Thr55; Glu60, Ile77, 및 Thr55; Asn58, Ile77, 및 Ser80; Glu60, Ile77, 및 Ser80; Asn58, Ile77, 및 Lys82; Glu60, Ile77, 및 Lys82; Ile77, Pro79, 및 Thr55; Ile77, Pro79, 및 Ser80; Ile77, Pro79, 및 Lys82; Glu60, Pro79, 및 Thr55; Asn58, Pro79, 및 Ser80; Glu60, Pro79, 및 Ser80; Asn58, Pro79, 및 Lys82; Glu60, Pro79, 및 Lys82를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT

항체는 Asn58, Ile77, Pro79, 및 Thr55; Glu60, Ile77, Pro79, 및 Thr55; Asn58, Ile77, Pro79, 및 Ser80; Glu60, Ile77, Pro79, 및 Ser80; Asn58, Ile77, Pro79, 및 Lys82; Glu60, Ile77, Pro79, 및 Lys82를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 Asn58, Ile77, Thr55, 및 Ser80; Glu60, Ile77, Thr55, 및 Ser80; Asn58, Ile77, Thr55, 및 Lys82; Glu60, Ile77, Thr55, 및 Lys82; Asn58, Ile77, Ser80, 및 Lys82; Glu60, Ile77, Ser80, 및 Lys82; Ile77, Pro79, Thr55, 및 Ser80; Ile77, Pro79, Thr55, 및 Lys82; Ile77, Pro79, Ser80, 및 Lys82; Ile77, Asn58, Thr55, 및 Ser80; Ile77, Glu60, Thr55, 및 Ser80; Ile77, Asn58, Thr55, 및 Lys82; Ile77, Asn58, Thr55, 및 Lys82; Ile77, Glu60, Thr55, 및 Lys82; Ile77, Asn58, Ser80, 및 Lys82; Ile77, Glu60, Ser80, 및 Lys82를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Asn58, Ile77, Thr55, Ser80, 및 Lys82; Glu60, Ile77, Thr55, Ser80, 및 Lys82; Ile77, Pro79, Thr55, Ser80, 및 Lys82; Asn58, Ile77, Thr55, Ser80, 및 Lys82; Glu60, Ile77, Thr55, Ser80, 및 Lys82를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Thr55, Ser80, Asn58, Ile77, 및 Pro79; Thr55, Ser80, Glu60, Ile77, 및 Pro79; Thr55, Lys82, Asn58, Ile77, 및 Pro79; Thr55, Lys82, Glu60, Ile77, 및 Pro79; Ser80, Lys82, Asn58, Ile77, 및 Pro79; 및 Ser80, Lys82, Glu60, Ile77, 및 Pro79를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Thr55, Ser80, Lys82, Glu60, Ile77, 및 Pro79를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Thr55, Ser80, Lys82, Asn58, Ile77, 및 Pro79를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Thr55, Asn58, Glu60, Ile77, Pro79, Ser80, 및 Lys82를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.

- [0160] 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는, Thr55, Ser80, 및 Lys82에 부가하여, Leu65, Ile68, Leu73, His76, Ser78, 및 His111로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 아미노산 잔기)를 포함하거나, 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Leu65, Ile68, Leu73, His76, Ser78, 및 His111을 추가로 포함하는, 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.
- [0161] 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Thr55, Gln56, Asn58, Glu60, Leu65, Ile68, Leu73, His76, Ile77, Ser78, Pro79, Ser80, Lys82, 및 His111을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 인간 TIGIT의 아미노산 잔기 Thr55, Gln56, Asn58, Glu60, Leu65, Ile68, Leu73, His76, Ile77, Ser78, Pro79, Ser80, Lys82, 및 His111로 이루어진 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.
- [0162] 일부 경우에서, 상기 기술된 항-TIGIT 항체 중 임의의 것은, 중쇄 가변 영역 아미노산 잔기 Asn32, Tyr52, Arg52b, Phe53, Lys54, Tyr56, Asp58, Tyr99, Asp100, Leu100a, Leu100b, 및 Ala100c로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 아미노산 잔기) 및/또는 경쇄 가변 영역 아미노산 잔기 Tyr27d, Tyr92, Ser93, Thr94, 및 Phe96으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 또는 5 아미노산 잔기)를 포함하는 파라토프를 포함할 수 있다.
- [0163] 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 중쇄 가변 영역 아미노산 잔기 Asn32, Tyr52, Arg52b, Phe53, Lys54, Tyr56, Asp58, Tyr99, Asp100, Leu100a, Leu100b, 및 Ala100c 및 경쇄 가변 영역 아미노산 잔기 Tyr27d, Tyr92, Ser93, Thr94, 및 Phe96으로 이루어진 파라토프를 포함할 수 있다.
- [0164] 특정 구현예에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체는 4.5 옹스트롬, 3.7 옹스트롬, 3.5 옹스트롬, 3.25 옹스트롬, 3.00 옹스트롬, 2.75 옹스트롬 이하의 거리에서 인간 TIGIT의 아미노산과 고유하게 접촉하게 된다. 특정 구현예에서, 4.5 옹스트롬, 3.7 옹스트롬, 3.5 옹스트롬, 3.25 옹스트롬, 3.00 옹스트롬, 2.75 옹스트롬 이하의 거리에서 인간 TIGIT의 1, 2, 3, 4, 또는 5개 아미노산으로 이루어진 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다. 일 구현예에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체는 3.7 옹스트롬 이하의 거리에서 인간 TIGIT의 아미노산과 고유하게 접촉하게 된다. 특정 구현예에서, 3.7 옹스트롬 이하의 거리에서 인간 TIGIT의 1, 2, 3, 4, 또는 5개 아미노산으로 구성된 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다.
- [0165] 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체 중 임의의 것은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SNSAAWN (서열 번호: 1); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: KTYRFRKWYSYAVSVKG (서열 번호: 2); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: ESTTYDLLAGPFYD (서열 번호: 3); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: KSSQTVLYSSNNKKYLA (서열 번호: 4); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: WASTRES (서열 번호: 5); 및/또는 (f) 하기의 아미노

산 서열을 포함하는 HVR-L3: QQYYSTPFT (서열 번호: 6), 또는 서열 번호: 1-6 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 HVR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체 중 임의의 것은 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SNSAAWN (서열 번호: 1); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: KTYRFRKWDYAVSVKG (서열 번호: 2); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: ESTTYDLLAGPFYD (서열 번호: 3); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: KSSQTVLYSSNNKKYLA (서열 번호: 4); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: WASTRES (서열 번호: 5); 및 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QQYYSTPFT (서열 번호: 6) (예컨대 항-TIGIT 항체 4.1D3 및 이의 유도체 (예컨대, 4.1D3.Q1E)에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 서열 번호: 34 또는 35와 적어도 90% 서열 동일성 (예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖거나, 또는 이의 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 가질 수 있고/있거나 서열 번호: 36에 대해 적어도 90% 서열 동일성 (예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖거나 이의 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 서열 번호: 34와 적어도 90% 서열 동일성 (예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖거나, 또는 이의 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 가질 수 있고/있거나 서열 번호: 36에 대해 적어도 90% 서열 동일성 (예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖거나 이의 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인. 특정 경우에서, 항-TIGIT 항체는 4.1D3.Q1E, 또는 이의 유도체, 또는 이의 클론성 연관물질일 수 있다. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 서열 번호: 35와 적어도 90% 서열 동일성 (예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖거나, 또는 이의 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 가질 수 있고/있거나 서열 번호: 36에 대해 적어도 90% 서열 동일성 (예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖거나 이의 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인. 특정 경우에서, 항-TIGIT 항체는 4.1D3, 또는 이의 유도체, 또는 이의 클론성 연관물질일 수 있다.

[0166] 일부 경우에서, 항체는 하기 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FR) 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호: 7); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGQPPNLLIY (서열 번호: 8); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYC (서열 번호: 9); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGPGTKVEIK (서열 번호: 10), 또는 서열 번호: 7-10 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 일부 경우에서, 예를 들어, 상기 항체는 하기를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호: 7); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGQPPNLLIY (서열 번호: 8); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYC (서열 번호: 9); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGPGTKVEIK (서열 번호: 10) (예컨대 항-TIGIT 항체 4.1D3.Q1E 및 4.1D3에 의하여 점유됨).

[0167] 일부 경우에서, 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: X₁VQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 11) (여기서 X₁ 은 Q 또는 E임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14), 또는 서열 번호: 11-14 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 항-TIGIT 항체는, 예를 들어, 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 15); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14), 또는 서열 번호: 12-15 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 15); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14) (예컨대

4.1D3.Q1E 항체에 의하여 점유됨). 또 다른 경우에서, 예를 들어, 항-TIGIT 항체는, 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 16); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14), 또는 서열 번호: 12-14 및 16 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVS (서열 번호: 16); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQSPSRGLEWLG (서열 번호: 12); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVFYCTR (서열 번호: 13); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 14) (예컨대 4.1D3 항체에 의하여 점유됨).

[0168] 또 다른 예시에서, 본 발명은 인간 TIGIT의 Gln53, His111, 및 Tyr113로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기 (예컨대, 1, 2, 또는 3 아미노산 잔기)를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합하는 항-TIGIT 항체를 제공한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 His111 및 Tyr113 를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 Gln53 및 His111 을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 Gln53 및 Tyr113 을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 아미노산 잔기 Gln53, His111, 및 Tyr113 를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.

[0169] 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, 및/또는 Tyr113에 부가하여, 인간 TIGIT의 잔기 Gln56을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53 및 Gln56; His111 및 Gln56; Tyr113 및 Gln56; Gln53, His111, 및 Gln56; Gln53, Tyr113, 및 Gln56; His111, Tyr113, 및 Gln56; 또는 Gln53, His111, Tyr113, 및 Gln56을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.

[0170] 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는, Gln53, His111, Tyr113, 및/또는 Gln56에 부가하여, 인간 TIGIT의 Glu60, Leu65, Ile68, Asn70, Leu73, 및 His76로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 아미노산 잔기 (예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 아미노산 잔기)를 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, 및 Glu60; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, 및 Leu65; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, 및 Ile68; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, 및 Asn70; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, 및 Leu65; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, 및 Ile68; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, 및 Asn70; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Leu65, 및 Ile68; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Leu65, 및 Asn70; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Leu65, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Leu65, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Ile68, 및 Asn70; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Ile68, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Asn70, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Leu65, Ile68, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Leu65, Ile68, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Ile68, Asn70, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Leu65, Ile68, Asn70, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Leu65, Ile68, Asn70, 및 His76; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Ile68, Asn70, Leu73 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Glu60, Leu65, Ile68, Asn70, Leu73, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.

- [0171] 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, 및 Ile68; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, 및 Asn70; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, Ile68, 및 Asn70; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, Ile68, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, Ile68, 및 Asn70; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, Ile68, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, Asn70, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, Asn70, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, Ile68, Asn70, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, Ile68, Asn70, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu65, Ile68, Asn70, Leu73, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.
- [0172] 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Ile68, 및 Asn70; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Ile68, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Ile68, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Ile68, Asn70, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Ile68, Asn70, 및 His76; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Ile68, Leu73, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Ile68, Asn70, Leu73, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.
- [0173] 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Asn70, 및 Leu73; Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Asn70, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Asn70, Leu73, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다. 일부 경우에, 항-TIGIT 항체는 Gln53, His111, Tyr113, Gln56, Leu73, 및 His76을 포함하는 인간 TIGIT 상의 에피토프에 결합한다.
- [0174] 일부 경우에서, 선행 예시의 항-TIGIT 항체 중 임의의 것은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SYPMN (서열 번호: 17); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGNPTYVQGFTG (서열 번호: 18); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGHTYDSYAFDV (서열 번호: 19); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQVISSSLA (서열 번호: 20); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: AASTLQS (서열 번호: 21); 및/또는 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHLHGYPX₁N (서열 번호: 22) (여기서 X₁ 은 C 또는 S임), 또는 서열 번호: 17-22 중 임의의 것의 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 HVR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 일부 경우에서, 선행 예시 중 상기 항-TIGIT 항체 중 임의의 것은 하기를 포함할 수 있다: 예를 들어, (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SYPMN (서열 번호: 17); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGNPTYVQGFTG (서열 번호: 18); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGHTYDSYAFDV (서열 번호: 19); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQVISSSLA (서열 번호: 20); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: AASTLQS (서열 번호: 21); 및 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHLHGYPX₁N (서열 번호: 22) (예컨대 항-TIGIT 항체 7.4A3 및 이의 유도체 (예컨대, 7.4A3.C96S.Q1E)에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함할 수 있다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SYPMN (서열 번호: 17); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGNPTYVQGFTG (서열 번호: 18); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGHTYDSYAFDV (서열 번호: 19); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQVISSSLA (서열 번호: 20); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: AASTLQS (서열 번호: 21); 및 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHLHGYPN (서열 번호: 23) (예컨대 항-TIGIT 항체 7.4A3.C96S.Q1E에 의하여 점유됨). 기타 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함할 수 있다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: SYPMN (서열 번호: 17); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGNPTYVQGFTG (서열 번호: 18); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGHTYDSYAFDV (서열 번호: 19); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQVISSSLA (서열 번호: 20); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: AASTLQS (서열 번호: 21); 및 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHLHGYPN (서열 번호: 28) (예컨대

대 항-TIGIT 항체 7.4A3에 의하여 점유됨).

- [0175] 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 서열 번호: 37과 적어도 90% 서열 동일성 (예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖거나, 또는 이의 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 가질 수 있고/있거나 서열 번호: 38에 대해 적어도 90% 서열 동일성 (예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖거나 이의 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인. 특정 경우에서, 항-TIGIT 항체는 7.4A3.C96S.Q1E, 또는 이의 유도체, 또는 이의 클론성 연관물질 수 있다. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 서열 번호: 39와 적어도 90% 서열 동일성 (예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖거나, 또는 이의 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인을 가질 수 있고/있거나 서열 번호: 40에 대해 적어도 90% 서열 동일성 (예컨대, 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖거나 이의 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인. 특정 경우에서, 항-TIGIT 항체는 7.4A3, 또는 이의 유도체, 또는 이의 클론성 연관물질 수 있다.
- [0176] 일부 경우에서, 항체는 하기 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FR) 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: DIQLTQSPTFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 30); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQNPGKAPKLLIY (서열 번호: 31); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFVITYC (서열 번호: 32); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 33), 또는 서열 번호: 30-33 중 임의의 것 과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 7.4A3 및 이의 유도체 (예컨대, 7.4A3.C96S.Q1E)에 의하여 점유됨).
- [0177] 일부 경우에서, 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기를 포함하는 FR-H1: 하기의 아미노산 서열: EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSKASGYTFT (서열 번호: 24) 또는 하기의 아미노산 서열: QVQLVQSGSDLKKPGASVRVSKASGYTFT (서열 번호: 29); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGHGLEWMG (서열 번호: 25); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (서열 번호: 26); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTMTVSS (서열 번호: 27), 또는 서열 번호: 24-27 및 29 중 임의의 것 과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 항-TIGIT 항체는, 예를 들어, 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기를 포함하는 FR-H1: 하기의 아미노산 서열: EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSKASGYTFT (서열 번호: 24); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGHGLEWMG (서열 번호: 25); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (서열 번호: 26); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTMTVSS (서열 번호: 27), 또는 서열 번호: 24-27 중 임의의 것 과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGSDLKKPGASVRVSKASGYTFT (서열 번호: 24); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGHGLEWMG (서열 번호: 25); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (서열 번호: 26); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTMTVSS (서열 번호: 27) (예컨대 7.4A3.C96S.Q1E 항체에 의하여 점유됨). 또 다른 경우에서, 예를 들어, 항-TIGIT 항체는, 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: QVQLVQSGSDLKKPGASVRVSKASGYTFT (서열 번호: 29); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGHGLEWMG (서열 번호: 25); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RFVFSLDTSVNTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR (서열 번호: 26); 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTMTVSS (서열 번호: 27) (예컨대 7.4A3 항-TIGIT 항체에 의하여 점유됨).
- [0178] 또 다른 예시에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-TIGIT 항체를 제공한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: NYPMN (서열 번호: 41); (b) 하기의 아미노산

서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGSPAYAQDFTE (서열 번호: 42); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TAITSVYHFDY (서열 번호: 43); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQGISSYLA (서열 번호: 44); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: GATTLQS (서열 번호: 45); 및/또는 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QKLNSHPX₁S (서열 번호: 46) (여기서 X₁ 은 C, S, 또는 Y임), 또는 서열 번호: 41-46 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 HVR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 일부 경우에서, 선행 예시 중 상기 항-TIGIT 항체 중 임의의 것은 하기를 포함할 수 있다: 예를 들어, (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: NYPMN (서열 번호: 41); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGSPAYAQDFTE (서열 번호: 42); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TAITSVYHFDY (서열 번호: 43); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQGISSYLA (서열 번호: 44); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: GATTLQS (서열 번호: 45); 및 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QKLNSHPX₁S (서열 번호: 46) (여기서 X₁ 은 C, S, 또는 Y임) (예컨대 항-TIGIT 항체 4.1A4 및 이의 유도체 (예컨대, 4.1A4.C96S.Q1E 및 4.1A4.C96Y.Q1E)에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함할 수 있다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: NYPMN (서열 번호: 41); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGSPAYAQDFTE (서열 번호: 42); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TAITSVYHFDY (서열 번호: 43); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQGISSYLA (서열 번호: 44); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: GATTLQS (서열 번호: 45); 및 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QKLNSHPCS (서열 번호: 47) (예컨대 항-TIGIT 항체 4.1A4에 의하여 점유됨). 기타 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함할 수 있다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: NYPMN (서열 번호: 41); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGSPAYAQDFTE (서열 번호: 42); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TAITSVYHFDY (서열 번호: 43); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQGISSYLA (서열 번호: 44); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: GATTLQS (서열 번호: 45); 및 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QKLNSHPSS (서열 번호: 48) (예컨대 항-TIGIT 항체 4.1A4.C96S.Q1E에 의하여 점유됨). 기타 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함할 수 있다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: NYPMN (서열 번호: 41); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: WINTNTGSPAYAQDFTE (서열 번호: 42); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TAITSVYHFDY (서열 번호: 43); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: RASQGISSYLA (서열 번호: 44); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: GATTLQS (서열 번호: 45); 및 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QKLNSHPYS (서열 번호: 49) (예컨대 항-TIGIT 항체 4.1A4.C96Y.Q1E에 의하여 점유됨).

[0179] 일부 경우에서, 항체는 하기 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FR) 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기를 포함하는 FR-L1: 하기의 아미노산 서열: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 56); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKPGKAPRVLIY (서열 번호: 57); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPSRFGSGESGTEFTLTISLQPEDLATYYC (서열 번호: 58); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 59), 또는 서열 번호: 56-59 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 4.1A4 및 이의 유도체 (예컨대, 1A4.C96S.Q1E 및 1A4.C96Y.Q1E)에 의하여 점유됨).

[0180] 일부 경우에서, 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: X₁VQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTLT (서열 번호: 50) (여기서 X₁ 은 E 또는 Q임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGRGLEWMG (서열 번호: 51); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RFVFSLDTSVTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR (서열 번호: 52); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 53), 또는 서열 번호: 50-53 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 항-TIGIT 항체는, 예를 들어, 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기를 포함하는 FR-H1: 하기의 아미노산 서열: QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTLT (서열 번호: 54); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGRGLEWMG (서열 번호: 51); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RFVFSLDTSVTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR (서열 번호: 52); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 53), 또는 서열 번호: 51-54 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및

이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 4.1A4에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTLT (서열 번호: 55); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGRGLEWMG (서열 번호: 51); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RFVFSLDTSVTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR (서열 번호: 52); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTILTVSS (서열 번호: 53), 또는 서열 번호: 51-53 및 55 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 1A4.C96S.Q1E 또는 1A4.C96Y.Q1E에 의하여 점유됨).

[0181] 또 다른 예시에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-TIGIT 항체를 제공한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: TYGMGVS (서열 번호: 68); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: SIWWNGNTYYNPSLKS (서열 번호: 69); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGAVITWFAY (서열 번호: 70); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: KASQSVGKNIA (서열 번호: 71); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: YASNRYT (서열 번호: 72); 및/또는 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHIYNSPYP (서열 번호: 73), 또는 서열 번호: 68-73 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 HVR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 일부 경우에서, 선행 예시 중 상기 항-TIGIT 항체 중 임의의 것은 하기를 포함할 수 있다: 예를 들어, (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: TYGMGVS (서열 번호: 68); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: SIWWNGNTYYNPSLKS (서열 번호: 69); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGAVITWFAY (서열 번호: 70); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: KASQSVGKNIA (서열 번호: 71); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: YASNRYT (서열 번호: 72); 및 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHIYNSPYP (서열 번호: 73) (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트6B2 및 이의 유도체 (예컨대, h6B2.L1H1, h6B2.L2H1, h6B2.L1H2, h6B2.L1H3, h6B2.L1H4, h6B2.L1H5, 및 h6B2.L2H5)에 의하여 점유됨).

[0182] 일부 경우에서, 항체는 하기 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FR) 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: $X_1IX_2MTQSPX_3SX_4SX_5SVGDRVTX_6X_7C$ (서열 번호: 88), 여기서 X_1 은 D 또는 N이며; X_2 는 Q 또는 V이며; X_3 은 K 또는 S이며; X_4 는 L 또는 M이며; X_5 는 A 또는 I이며; X_6 은 I 또는 M이며; 그리고 X_7 은 N 또는 T이며; 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: $WYQQKPGX_1X_2PKLLIY$ (서열 번호: 89), 여기서 X_1 은 K 또는 Q이고 X_2 는 A 또는 S이며; 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: $GVPX_1RFX_2GX_3GSGTDFTX_4TIX_5X_6X_7QX_8EDX_9AX_{10}X_{11}YC$ (서열 번호: 90) (여기서 X_1 은 D 또는 S이며; X_2 는 S 또는 T이며; X_3 은 G 또는 S이며; X_4 는 F 또는 L이며; X_5 는 N 또는 S이며; X_6 은 S 또는 T이며; X_7 은 L 또는 V이며; X_8 은 A 또는 P이며; X_9 는 A 또는 I이며; X_{10} 은 F 또는 T이며; 그리고 X_{11} 은 F 또는 Y임); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGX_1GTKX_2EIK (서열 번호: 91) (여기서 X_1 은 Q 또는 T이고 X_2 는 L 또는 V임), 또는 서열 번호: 88-91 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트6B2 및 이의 유도체 (예컨대, h6B2.L1H1, h6B2.L2H1, h6B2.L1H2, h6B2.L1H3, h6B2.L1H4, h6B2.L1H5, 및 h6B2.L2H5)에 의하여 점유됨). 항-TIGIT 항체는, 예를 들어, 하기 경쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기를 포함하는 FR-L1: 하기의 아미노산 서열: $NIVMTQSPKSMISVGDRTVMNC$ (서열 번호: 92); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: $WYQQKPGQSPKLLIY$ (서열 번호: 93); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: $GVPDRFTGGSGTDFTLTINTVQAEDAAFFYC$ (서열 번호: 94); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: $FGTGTKLEIK$ (서열 번호: 95), 또는 서열 번호: 92-95 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트6B2에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: $DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC$ (서열 번호: 96); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: $WYQQKPGKSPKLLIY$ (서열 번호: 97); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: $GVPSRFSGSGSGTDFFTISSLPEDIATYYC$ (서열 번호: 99); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: $FGQGTKVEIK$ (서열 번호: 100), 또는 서열 번호: 96-97 및 99-100 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체

h6B2.L1H1, h6B2.L1H2, h6B2.L1H3, h6B2.L1H4, 및 h6B2.L1H5에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (서열 번호: 96); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 98); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYC (서열 번호: 99); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 100), 또는 서열 번호: 96 및 98-100 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h6B2.L2H1 및 h6B2.L2H5에 의하여 점유됨).

[0183]

일부 경우에서, 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: $X_1VX_2LKESGPX_3X_4X_5X_6PX_7X_8TLX_9LTCX_{10}FSGFSLS$ (서열 번호: 74), (여기서 X_1 은 E 또는 Q이며; X_2 는 S 또는 T이며; X_3 은 A 또는 G이며; X_4 는 I 또는 L이며; X_5 는 L 또는 V이며; X_6 은 K 또는 Q이며; X_7 은 S 또는 T이며; X_8 은 H 또는 Q이며; X_9 는 S 또는 T이며; 그리고 X_{10} 은 S 또는 T임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: $WIRQPX_1X_2KX_3LEWLA$ (서열 번호: 75) (여기서 X_1 는 P 또는 S이며; X_2 는 E 또는 G이며; 그리고 X_3 은 A 또는 G임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: $RLTX_1X_2KDX_3SX_4X_5QX_6X_7LX_8X_9TX_{10}X_{11}DX_{12}X_{13}DTATYYCAH$ (서열 번호: 76) (여기서 X_1 는 I 또는 V이며; X_2 는 S 또는 T이며; X_3 은 A 또는 T이며; X_4 는 K 또는 N이며; X_5 는 D 또는 N이며; X_6 은 A 또는 V이며; X_7 은 F 또는 V이며; X_8 은 N 또는 T이며; X_9 는 M 또는 V이며; X_{10} 은 N 또는 S이며; X_{11} 은 M 또는 V이며; X_{12} 는 P 또는 T이며; 그리고 X_{13} 은 T 또는 V임); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: $WGQGLVTVSS$ (서열 번호: 77), 또는 서열 번호: 74-77 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트6B2 및 이의 유도체 (예컨대, h6B2.L1H1, h6B2.L2H1, h6B2.L1H2, h6B2.L1H3, h6B2.L1H4, h6B2.L1H5, 및 h6B2.L2H5)에 의하여 점유됨). 항-TIGIT 항체는, 예를 들어, 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기를 포함하는 FR-H1: 하기의 아미노산 서열: $QVSLKESGPILQPSHTLSLTCFSGFSLS$ (서열 번호: 78); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: $WIRQPSEKLEWLA$ (서열 번호: 79); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: $RLTVSKDASNDQAFNLNVTSDTTDTATYYCAH$ (서열 번호: 80); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: $WGQGLVTVSS$ (서열 번호: 77), 또는 서열 번호: 77-80 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트6B2에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: $EVLKESGPALVKPTQLTLTCTFSGFSLS$ (서열 번호: 81); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: $WIRQPPGKALEWLA$ (서열 번호: 82); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: $RLTVTKDASKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAH$ (서열 번호: 83); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: $WGQGLVTVSS$ (서열 번호: 77), 또는 서열 번호: 77 및 81-83 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h6B2.L1H1 및 h6B2.L2H1에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: $EVLKESGPALVKPTQLTLTCTFSGFSLS$ (서열 번호: 81); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: $WIRQPPGKALEWLA$ (서열 번호: 82); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: $RLTITKDASKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAH$ (서열 번호: 84); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: $WGQGLVTVSS$ (서열 번호: 77), 또는 서열 번호: 77, 81-82, 및 84 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h6B2.L1H2에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: $EVLKESGPALVKPTQLTLTCTFSGFSLS$ (서열 번호: 81); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: $WIRQPPGKALEWLA$ (서열 번호: 82); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: $RLTVTKDTSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAH$ (서열 번호: 85); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: $WGQGLVTVSS$ (서열 번호: 77), 또는 서열 번호: 77, 81-82, 및 85 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h6B2.L1H3에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: $EVLKESGPALVKPTQLTLTCTFSGFSLS$ (서열 번호: 81); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: $WIRQPPGKALEWLA$

(서열 번호: 82); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RLTVTKDASKNQVLTMTNMDPVDATATYYCAH (서열 번호: 86); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTILVTSS (서열 번호: 77), 또는 서열 번호: 77, 81-82, 및 85 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h6B2.L1H4에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSL (서열 번호: 81); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQPPGKALEWLA (서열 번호: 82); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RLITKDTSKNQVLTMTNMDPVDATATYYCAH (서열 번호: 87); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGTILVTSS (서열 번호: 77), 또는 서열 번호: 77, 81-82, 및 87 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h6B2.L1H5 및 h6B2.L2H5에 의하여 점유됨).

[0184] 또 다른 예시에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-TIGIT 항체를 제공한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: TYGMGVS (서열 번호: 110); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: SIWWNGNTYYNPSLRS (서열 번호: 111); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGAVITWFAY (서열 번호: 112); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: KASQSVGKNIA (서열 번호: 113); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: YASNRYT (서열 번호: 114); 및/또는 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHIYNSPYP (서열 번호: 115), 또는 서열 번호: 110-115 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 HVR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 일부 경우에서, 선행 예시 중 상기 항-TIGIT 항체 중 임의의 것은 하기를 포함할 수 있다: 예를 들어, (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: TYGMGVS (서열 번호: 110); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: SIWWNGNTYYNPSLRS (서열 번호: 111); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: TGGAVITWFAY (서열 번호: 112); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: KASQSVGKNIA (서열 번호: 113); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: YASNRYT (서열 번호: 114); 및 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: QHIYNSPYP (서열 번호: 115) (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트10A5 및 이의 유도체 (예컨대, h10A5.L1H1; h10A5.L2H1; h10A5.L3H1; h10A5.L4H1; h10A5.L1H2; h10A5.L1H3; h10A5.L1H4; 및 h10A5.L4H4)에 의하여 점유됨).

[0185] 일부 경우에서, 항체는 하기 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FR) 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: $X_1IVMTQSPX_2X_3X_4SX_5SX_6GX_7RX_8TX_9X_{10}C$ (서열 번호: 129) (여기서 X_1 은 E 또는 N이며; X_2 는 A 또는 K이며; X_3 은 S 또는 T이며; X_4 는 L 또는 M이며; X_5 는 I 또는 V이며; X_6 은 I 또는 P이며; X_7 은 D 또는 E이며; X_8 은 A 또는 V이며; X_9 는 L 또는 M이며; 그리고 X_{10} 은 N 또는 S임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKX₁GQX₂PX₃LLIY (서열 번호: 130) (여기서 X_1 은 P 또는 T이며; X_2 는 A 또는 S이며; 그리고 X_3 은 Q 또는 R임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GX₁PX₂RF₃GX₄SGTX₅FTLTIX₆SX₇QX₈EDX₉AX₁₀X₁₁YC (서열 번호: 131) (여기서 X_1 은 I 또는 V이며; X_2 는 A 또는 D이며; X_3 은 S 또는 T이며; X_4 는 G 또는 S이며; X_5 는 D 또는 E이며; X_6 은 N 또는 S이며; X_7 은 L 또는 V이며; X_8 은 A 또는 S이며; X_9 는 A 또는 F이며; X_{10} 은 F 또는 V이며; 그리고 X_{11} 은 F 또는 Y임); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGX1GTKX2EIK (서열 번호: 132), 또는 서열 번호: 129-132 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트10A5 및 이의 유도체 (예컨대, h10A5.L1H1; h10A5.L2H1; h10A5.L3H1; h10A5.L4H1; h10A5.L1H2; h10A5.L1H3; h10A5.L1H4; 및 h10A5.L4H4)에 의하여 점유됨). 항-TIGIT 항체는, 예를 들어, 하기 경쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함할 수 있다: 하기를 포함하는 FR-L1: 하기의 아미노산 서열: NIVMTQSPKSMISIGDRVMTNC (서열 번호: 133); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKGTGQSPQLLIY (서열 번호: 134); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPDRFTGGSGTDFLTINSVQAEDAAFFYC (서열 번호: 135); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGITGKLEIK (서열 번호: 136), 또는 서열 번호: 133-136 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트10A5에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (서열 번호: 137); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKPGQSPRLLIY (서열 번호: 138); 하기의 아미노산 서

열을 포함하는 FR-L3: GVPARFSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC (서열 번호: 140); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 142), 또는 서열 번호: 137-138, 140, 및 142 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h10A5.L1H1, h10A5.L1H2, h10A5.L1H3, 및 h10A5.L1H4에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (서열 번호: 137); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGQAPRLLIY (서열 번호: 139); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPARFSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC (서열 번호: 140); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 142), 또는 서열 번호: 137, 139-140, 및 142 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h10A5.L2H1에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (서열 번호: 137); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGQSPRLLIY (서열 번호: 138); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPARFSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC (서열 번호: 141); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 142), 또는 서열 번호: 137-138 및 141-142 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h10A5.L3H1에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (서열 번호: 137); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGQAPRLLIY (서열 번호: 139); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPARFSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC (서열 번호: 141); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 142), 또는 서열 번호: 137, 139, 및 141-142 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h10A5.L4H1 및 h10A5.L4H4에 의하여 점유됨).

[0186]

일부 경우에서, 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: $X_1VX_2LKESGPX_3X_4X_5X_6PX_7X_8TLX_9LTCX_{10}FSGFSLT$ (서열 번호: 116), (여기서 X_1 은 E 또는 Q이며; X_2 는 S 또는 T이며; X_3 은 A 또는 G이며; X_4 는 I 또는 L이며; X_5 는 L 또는 V이며; X_6 은 K 또는 Q이며; X_7 은 S 또는 T이며; X_8 은 H 또는 Q이며; X_9 는 S 또는 T이며; 그리고 X_{10} 은 S 또는 T임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: $WIRQPX_1X_2KX_3LEWLA$ (서열 번호: 117) (여기서 X_1 는 P 또는 S이며; X_2 는 E 또는 G이며; 그리고 X_3 은 A 또는 G임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: $RLTX_1X_2KDT SX_3X_4QX_5X_6LX_7X_8TX_9X_{10}DX_{11}X_{12}DTATYYCAH$ (서열 번호: 118) (여기서 X_1 은 I 또는 V이며; X_2 는 S 또는 T이며; X_3 은 K 또는 N이며; X_4 는 D 또는 N이며; X_5 는 A 또는 V이며; X_6 은 F 또는 V이며; X_7 은 N 또는 T이며; X_8 은 M 또는 V이며; X_9 는 N 또는 S이며; X_{10} 은 M 또는 V이며; X_{11} 은 P 또는 T이며; 그리고 X_{12} 는 T 또는 V임); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: $WGQGLTVTVSS$ (서열 번호: 119), 또는 서열 번호: 116-119 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트10A5 및 이의 유도체 (예컨대, h10A5.L1H1; h10A5.L2H1; h10A5.L3H1; h10A5.L4H1; h10A5.L1H2; h10A5.L1H3; h10A5.L1H4; 및 h10A5.L4H4)에 의하여 점유됨). 항-TIGIT 항체는, 예를 들어, 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함할 수 있다: 하기를 포함하는 FR-H1: 하기의 아미노산 서열: $QVSLKESGPGLQPSHTLSLTCFSFGFSLT$ (서열 번호: 120); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: $WIRQPSEKLEWLA$ (서열 번호: 121); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: $RLTVSKDTSNDQAFLNVTSDTTDTATYYCAH$ (서열 번호: 122); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: $WGQGLTVTVSS$ (서열 번호: 119), 또는 서열 번호: 119-122 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트10A5에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: $EVTLKESGPALVKPTQLTLCTFSFGFSLT$ (서열 번호: 123); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: $WIRQPPGKALEWLA$ (서열 번호: 124); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: $RLTVTKDTSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAH$ (서열 번호: 125); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4:

WGQGLTVTVSS (서열 번호: 119), 또는 서열 번호: 119 및 123-125 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h10A5.L1H1, h10A5.L2H1, h10A5.L3H1, 및 h10A5.L4H1에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLT (서열 번호: 123); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQPPGKALEWLA (서열 번호: 124); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RLITITKDTSKNQAVLTMTNMDPVDATATYYCAH (서열 번호: 126); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 119), 또는 서열 번호: 119, 123-124, 및 126 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h10A5.L1H2에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLT (서열 번호: 123); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQPPGKALEWLA (서열 번호: 124); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RLTVTKDTSKNQVLTMTNMDPVDATATYYCAH (서열 번호: 127); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 119), 또는 서열 번호: 119, 123-124, 및 127 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h10A5.L1H3에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLT (서열 번호: 123); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WIRQPPGKALEWLA (서열 번호: 124); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RLITITKDTSKNQVLTMTNMDPVDATATYYCAH (서열 번호: 128); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 119), 또는 서열 번호: 119, 123-124, 및 128 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h10A5.L1H4 및 h10A5.L4H4에 의하여 점유됨).

[0187] 또 다른 예시에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-TIGIT 항체를 제공한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: EYSIY (서열 번호: 153); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: RIDPKNGRTYYVDKFKN (서열 번호: 154); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: IYGFYDF (서열 번호: 155); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: KGSQNVNKYLV (서열 번호: 156); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: NTDNLQS (서열 번호: 157); 및/또는 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: YQYNNGFT (서열 번호: 158), 또는 서열 번호: 153-158 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 HVR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 일부 경우에서, 선행 예시 중 상기 항-TIGIT 항체 중 임의의 것은 하기를 포함할 수 있다: 예를 들어, (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: EYSIY (서열 번호: 153); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: RIDPKNGRTYYVDKFKN (서열 번호: 154); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: IYGFYDF (서열 번호: 155); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: KGSQNVNKYLV (서열 번호: 156); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: NTDNLQS (서열 번호: 157); 및/또는 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: YQYNNGFT (서열 번호: 158) (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트7E7 및 이의 유도체 (예컨대, h7E7.L1H1, h7E7.L2H1, h7E7.L3H1, h7E7.L4H1, h7E7.L5H1, h7E7.L1H2, h7E7.L1H3, h7E7.L1H4, h7E7.L1H5, h7E7.L1H6, h7E7.L1H7, h7E7.L1H8, h7E7.L1H9, h7E7.L5H9, 및 7E7.L5aH9a)에 의하여 점유됨).

[0188] 일부 경우에서, 항체는 하기 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FR) 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: $X_1IX_2LTQSPSX_3LSASVGDRVTX_4X_5C$ (서열 번호: 180) (여기서 X_1 은 D 또는 N이며; X_2 는 H 또는 Q이며; X_3 은 F 또는 L이며; X_4 는 I 또는 L이며; 그리고 X_5 는 S 또는 T임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKKX₁GX₂APKLLIY (서열 번호: 181) (여기서 X_1 은 L 또는 P이며; 및 X_2 는 E 또는 K임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GX₁PSRFSGSGSGTX₂X₃TLTISSLQPEDX₄ATYX₅C (서열 번호: 182) (여기서 X_1 은 I 또는 V이며; X_2 는 D 또는 E이며; X_3 은 F 또는 Y이며; X_4 는 A 또는 F이며; 그리고 X_5 는 F 또는 Y임); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGX₁GTX₂EIK (서열 번호: 183) (여기서 X_1 은 Q 또는 S이고 X_2 는 L 또는 V임), 또는 서열 번호: 180-183 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트7E7 및 이의 유도체 (예컨대, h7E7.L1H1, h7E7.L2H1,

h7E7.L3H1, h7E7.L4H1, h7E7.L5H1, h7E7.L1H2, h7E7.L1H3, h7E7.L1H4, h7E7.L1H5, h7E7.L1H6, h7E7.L1H7, h7E7.L1H8, h7E7.L1H9, h7E7.L5H9, 및 7E7.L5aH9a)에 의하여 점유됨). 항-TIGIT 항체는, 예를 들어, 하기 경쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기를 포함하는 FR-L1: 하기의 아미노산 서열: NIHLTQSPSLLSASVGDRVTLS (서열 번호: 184); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKLGKAPKLLIY (서열 번호: 185); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDAATYFC (서열 번호: 186); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGSQTKLEIK (서열 번호: 187), 또는 서열 번호: 184-187 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트7E7에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 188); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 189); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (서열 번호: 190); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 196), 또는 서열 번호: 188-190 및 196 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L1H1, h7E7.L1H2, h7E7.L1H3, h7E7.L1H4, h7E7.L1H5, h7E7.L1H6, h7E7.L1H7, h7E7.L1H8, 및 h7E7.L1H9에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 188); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 189); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (서열 번호: 191); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 196), 또는 서열 번호: 188-189, 191, 및 196 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L2H1에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 188); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 189); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (서열 번호: 192); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 196), 또는 서열 번호: 188-189, 192, 및 196 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L3H1에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 188); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 189); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (서열 번호: 193); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 196), 또는 서열 번호: 188-189, 193, 및 196 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L4H1에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 188); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 189); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (서열 번호: 194); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 196), 또는 서열 번호: 188-189, 194 및 196 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L5H1 및 h7E7.L5H9에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 188); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 189); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (서열 번호: 195); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 196), 또는 서열 번호: 188-189 및 195-196 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 7E7.L5aH9a에 의하여 점유됨).

[0189] 일부 경우에서, 항체는 추가로 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLX₁QSGX₂EX₃X₄X₅PGASVKX₆SCKAX₇GYTFT (서열 번호: 159) (여기서 X₁은 Q 또는 V

이며; X_2 는 A 또는 P이며; X_3 은 L 또는 V이며; X_4 는 K 또는 Q이며; X_5 는 K 또는 R이며; X_6 은 L 또는 V이며; 그리고 X_7 은 S 또는 T임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVX₁QX₂PX₃QX₄LEX₅X₆G (서열 번호: 160) (여기서 X_1 은 K 또는 R이며; X_2 는 A 또는 R이며; X_3 은 G 또는 K이며; X_4 는 R 또는 S이며; X_5 는 I 또는 W이며; 그리고 X_6 은 I 또는 M임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RX₁TX₂TX₃DTSX₄X₅TAYMX₆LSLX₇SEDTAX₈YX₉CX₁₀R (서열 번호: 161) (여기서 X_1 은 A 또는 V이며; X_2 는 I 또는 L이며; X_3 은 A 또는 R이며; X_4 는 A 또는 S이며; X_5 는 N 또는 S이며; X_6 은 E 또는 Q이며; X_7 은 R 또는 T이며; X_8 은 T 또는 V이며; X_9 는 F 또는 Y이며; 그리고 X_{10} 은 A 또는 T임); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGX₁X₂VTX₃SS (서열 번호: 162) (여기서 X_1 은 T 또는 V이고 X_2 는 L 또는 M이고, 그리고 X_3 은 A 또는 V임), 또는 서열 번호: 159-162 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트7E7 및 이의 유도체 (예컨대, h7E7.L1H1, h7E7.L2H1, h7E7.L3H1, h7E7.L4H1, h7E7.L5H1, h7E7.L1H2, h7E7.L1H3, h7E7.L1H4, h7E7.L1H5, h7E7.L1H6, h7E7.L1H7, h7E7.L1H8, h7E7.L1H9, h7E7.L5H9, 및 7E7.L5aH9a)에 의하여 점유됨). 항-TIGIT 항체는, 예를 들어, 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함할 수 있다: 하기를 포함하는 FR-H1: 하기의 아미노산 서열: EVQLQSGPELQRPASVKLSCKATGYTFT (서열 번호: 163); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: VVKQRPKQSLIIG (서열 번호: 164); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTADTSNTAYMQLSSLTSEDATYFCTR (서열 번호: 165); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGVMTASS (서열 번호: 166), 또는 서열 번호: 163-166 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트7E7에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 167); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGQRLEIIG (서열 번호: 168); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTADTSASTAYMELSSLRSEDATYFCTR (서열 번호: 172); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 179), 또는 서열 번호: 167-138, 172, 및 179 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L1H1, h7E7.L2H1, h7E7.L3H1, h7E7.L4H1, 및 h7E7.L5H1 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 167); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGQRLEWIG (서열 번호: 169); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTADTSASTAYMELSSLRSEDATYFCTR (서열 번호: 172); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 179), 또는 서열 번호: 167, 169, 172, 및 179 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L1H2 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 167); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGQRLEIMG (서열 번호: 170); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTADTSASTAYMELSSLRSEDATYFCTR (서열 번호: 172); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 179), 또는 서열 번호: 167, 170, 172, 및 179 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L1H3 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 167); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGQRLEIIG (서열 번호: 168); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RVTLTADTSASTAYMELSSLRSEDATYFCTR (서열 번호: 173); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 179), 또는 서열 번호: 167-168, 173, 및 179 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L1H4 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 167); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGQRLEIIG (서열 번호: 168); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATITADTSASTAYMELSSLRSEDATYFCTR (서열 번호: 174); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 179), 또는 서열 번호: 167-

168, 174, 및 179 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L1H5 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 167); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGQRLEIIG (서열 번호: 168); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTRDTSASTAYMELSSLRSEDVAVYFCTR (서열 번호: 175); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTLTVSS (서열 번호: 179), 또는 서열 번호: 167-168, 175, 및 179 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L1H6 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 167); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGQRLEIIG (서열 번호: 168); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCTR (서열 번호: 176); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTLTVSS (서열 번호: 179), 또는 서열 번호: 167-168, 176, 및 179 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L1H7 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 167); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGQRLEIIG (서열 번호: 168); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYFCAR (서열 번호: 177); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTLTVSS (서열 번호: 179), 또는 서열 번호: 167-168, 177, 및 179 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L1H8 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 167); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGQRLEWVG (서열 번호: 171); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR (서열 번호: 178); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTLTVSS (서열 번호: 179), 또는 서열 번호: 167, 171, 및 178-179 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h7E7.L1H9 및 h7E7.L5H9 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 167); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGQRLEIMG (서열 번호: 170); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RVTITRDTASTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR (서열 번호: 178); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTLTVSS (서열 번호: 179), 또는 서열 번호: 167, 170, 및 178-179 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 7E7.L5aH9a 에 의하여 점유됨).

[0190] 또 다른 예시에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-TIGIT 항체를 제공한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: EHSIY (서열 번호: 215); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: RIDPKNGRTYFVDKFKN (서열 번호: 216); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: IDGFYFDF (서열 번호: 217); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: KGSQNVNKYLV (서열 번호: 218); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: STDNLQS (서열 번호: 219); 및/또는 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: YQYNNGFT (서열 번호: 220), 또는 서열 번호: 215-220 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 HVR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합. 일부 경우에서, 선행 예시 중 상기 항-TIGIT 항체 중 임의의 것은 하기를 포함할 수 있다: 예를 들어, (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: EHSIY (서열 번호: 215); (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: RIDPKNGRTYFVDKFKN (서열 번호: 216); (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: IDGFYFDF (서열 번호: 217); (d) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: KGSQNVNKYLV (서열 번호: 218); (e) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: STDNLQS (서열 번호: 219); 및/또는 (f) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: YQYNNGFT (서열 번호: 220) (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트15C8 및 이의 유도체 (예컨대, h15C8.L1H1, h15C8.L2H1, h15C8.L3H1, h15C8.L4H1, h15C8.L5H1, h15C8.L1H2, h15C8.L1H3, h15C8.L1H4, h15C8.L1H5, h15C8.L1H6, h15C8.L1H7, h15C8.L1H8, h15C8.L1H9, h15C8.L5H9, 및 5C8.L5aH9a)에

의하여 점유됨).

[0191]

일부 경우에서, 항체는 하기 경쇄 가변 영역 프레임워크 영역 (FR) 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: $X_1IX_2LTQSPSX_3LSASVGDRVTX_4X_5C$ (서열 번호: 243) (여기서 X_1 은 D 또는 N이며; X_2 는 H 또는 Q이며; X_3 은 F 또는 L이며; X_4 는 I 또는 L이며; 그리고 X_5 는 S 또는 T임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKX₁GX₂APKLLIY (서열 번호: 244) (여기서 X_1 은 L 또는 P이며; 및 X_2 는 E 또는 K임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GX₁PSRFGSGSGTX₂X₃TLTISSLQPEDX₄ATYX₅C (서열 번호: 245) (여기서 X_1 은 I 또는 V이며; X_2 는 D 또는 E이며; X_3 은 F 또는 Y이며; X_4 는 A 또는 F이며; 그리고 X_5 는 F 또는 Y임); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGX₁GTKX₂EIK (서열 번호: 246) (여기서 X_1 은 Q 또는 S이고 X_2 는 L 또는 V임), 또는 서열 번호: 243-246 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트15C8 및 이의 유도체 (예컨대, h15C8.L1H1, h15C8.L2H1, h15C8.L3H1, h15C8.L4H1, h15C8.L5H1, h15C8.L1H2, h15C8.L1H3, h15C8.L1H4, h15C8.L1H5, h15C8.L1H6, h15C8.L1H7, h15C8.L1H8, h15C8.L1H9, h15C8.L5H9, 및 5C8.L5aH9a)에 의하여 점유됨). 항-TIGIT 항체는, 예를 들어, 하기 경쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함할 수 있다: 하기를 포함하는 FR-L1: 하기의 아미노산 서열: NIHLTQSPSLLSASVGDRVTLC (서열 번호: 247); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKLGEAPKLLIY (서열 번호: 248); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPSRFGSGSGTDYTLTISSLQPEDAATYFC (서열 번호: 249); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGSGLKLEIK (서열 번호: 250), 또는 서열 번호: 247-250 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트15C8에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 251); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 252); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPSRFGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (서열 번호: 253); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 259), 또는 서열 번호: 251-253 및 259 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L1H1, h15C8.L1H2, h15C8.L1H3, h15C8.L1H4, h15C8.L1H5, h15C8.L1H6, h15C8.L1H7, h15C8.L1H8, 및 h15C8.L1H9 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 251); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 252); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPSRFGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYFC (서열 번호: 254); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 259), 또는 서열 번호: 251-252, 254, 및 259 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L2H1 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 251); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 252); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYFC (서열 번호: 255); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 259), 또는 서열 번호: 251-252, 255, 및 259 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L3H1에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 251); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 252); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GIPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC (서열 번호: 256); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 259), 또는 서열 번호: 251-252, 256, 및 259 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L4H1에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC (서열 번호: 251); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 252); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC (서열 번호: 257); 및/또는 하기의 아미노산

서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 259), 또는 서열 번호: 251-252, 257 및 259 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L5H1 및 h15C8.L5H9 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L1: DIQLTQSPSFLSASVGDRTITC (서열 번호: 251); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L2: WYQKPGKAPKLLIY (서열 번호: 252); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L3: GVPSRFGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYC (서열 번호: 258); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-L4: FGQGTKVEIK (서열 번호: 259), 또는 서열 번호: 251-252, 및 258-259 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 5C8.L5aH9a 에 의하여 점유됨).

[0192]

일부 경우에서, 항체는 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함할 수 있다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLX₁QSGX₂EX₃X₄PGASVKX₆SCKASGYTFT (서열 번호: 221) (여기서 X₁ 은 Q 또는 V이며; X₂ 는 A 또는 P이며; X₃ 은 L 또는 V이며; X₄ 는 K 또는 Q이며; X₅ 는 K 또는 R이며; 그리고 X₆ 은 L 또는 V임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WX₁X₂QX₃PX₄QX₅LEX₆X₇G (서열 번호: 222) (여기서 X₁ 은 L 또는 V이며; X₂ 는 K 또는 R이며; X₃ 은 A 또는 R이며; X₄ 는 G 또는 K이며; X₅ 는 R 또는 S이며; X₆ 은 I 또는 W이며; 그리고 X₇ 은 I 또는 M임); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RX₁TX₂TX₃X₄TSX₅X₆TAYMX₇LSSLX₈SEDTAX₉YX₁₀CAR (서열 번호: 223) (여기서 X₁ 은 A 또는 V이며; X₂ 는 I 또는 L이며; X₃ 은 R 또는 T이며; X₄ 는 D 또는 N이며; X₅ 는 A 또는 S이며; X₆ 은 N 또는 S이며; X₇ 은 E 또는 Q이며; X₈ 은 R 또는 T이며; X₉ 는 I 또는 V이며; 그리고 X₁₀ 은 F 또는 Y임); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGX₁X₂VTX₃SS (서열 번호: 224), 또는 서열 번호: 221-224 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트15C8 및 이의 유도체 (예컨대, h15C8.L1H1, h15C8.L2H1, h15C8.L3H1, h15C8.L4H1, h15C8.L5H1, h15C8.L1H2, h15C8.L1H3, h15C8.L1H4, h15C8.L1H5, h15C8.L1H6, h15C8.L1H7, h15C8.L1H8, h15C8.L1H9, h15C8.L5H9, 및 5C8.L5aH9a)에 의하여 점유됨). 항-TIGIT 항체는, 예를 들어, 하기 중쇄 가변 영역 FR 중 적어도 1, 2, 3, 또는 4개를 추가로 포함한다: 하기를 포함하는 FR-H1: 하기의 아미노산 서열: EVQLQQSGPELQRPASVKLSCKASGYTFT (서열 번호: 225); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WLKQRPKQSLEIIG (서열 번호: 226); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTNTSSNTAYMQLSSLTSEDTAIYFCAR (서열 번호: 227); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGVMTASS (서열 번호: 228), 또는 서열 번호: 225-228 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 랫트15C8에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 229); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WLRQAPGQRLEIIG (서열 번호: 230); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTDTASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (서열 번호: 235); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 242), 또는 서열 번호: 229-230, 235, 및 242 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L1H1, h15C8.L2H1, h15C8.L3H1, h15C8.L4H1, 및 h15C8.L5H1 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 229); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGQRLEIIG (서열 번호: 231); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTDTASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (서열 번호: 235); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 242), 또는 서열 번호: 229, 231, 235, 및 242 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L1H2 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 229); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WLRQAPGQRLEWIG (서열 번호: 232); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTDTASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (서열 번호: 235); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 242), 또는 서열 번호: 229,

232, 235, 및 242 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L1H3 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 229); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WLRQAPGQRLEIMG (서열 번호: 233); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTDTASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (서열 번호: 235); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 242), 또는 서열 번호: 229, 233, 235, 및 242 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L1H4 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 229); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WLRQAPGQRLEIIG (서열 번호: 230); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RVTLTDTASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (서열 번호: 236); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 242), 또는 서열 번호: 229-230, 236, 및 242 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L1H5 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 229); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WLRQAPGQRLEIIG (서열 번호: 230); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATITDTASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (서열 번호: 237); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 242), 또는 서열 번호: 229-230, 237, 및 242 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L1H6 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 229); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WLRQAPGQRLEIIG (서열 번호: 230); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTRDTASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR (서열 번호: 238); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 242), 또는 서열 번호: 229-230, 238, 및 242 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L1H7 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 229); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WLRQAPGQRLEIIG (서열 번호: 230); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATLTDTASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호: 239); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 242), 또는 서열 번호: 229-230, 239, 및 242 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L1H8 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 229); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WVRQAPGQRLEWMG (서열 번호: 234); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RVTITRDTASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호: 240); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 242), 또는 서열 번호: 229, 234, 240 및 242 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 h15C8.L1H9 및 h15C8.L5H9 에 의하여 점유됨). 일부 경우에서, 상기 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT (서열 번호: 229); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H2: WLRQAPGQRLEIMG (서열 번호: 233); 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H3: RATITDTASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호: 241); 및/또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는 FR-H4: WGQGLTVTVSS (서열 번호: 242), 또는 서열 번호: 229, 233, 및 241-242 중 임의의 것과 적어도 약 90% 서열 동일성 (예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성)을 갖는, 상기 FR 중 하나 이상 및 이의 하나 이상의 변이체의 조합 (예컨대 항-TIGIT 항체 5C8.L5aH9a 에 의하여 점유됨).

[0193]

하기 서열 번호와 적어도 90% (예를 들어, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예를 들어, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성 또는 이의 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항-TIGIT 항체가 또한

제공된다: 60, 62, 66, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 145, 146, 147, 148, 197, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 213, 260, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 또한 276. 또한 하기 서열 번호와 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성 또는 이의 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TIGIT 항체가 또한 제공된다: 61, 63, 64, 67, 102, 108, 109, 144, 149, 150, 151, 152, 198, 208, 209, 210, 211, 212, 214, 261, 271, 272, 273, 274, 275, 또는 277.

[0194]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

영역. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 266과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나, 이의 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 271과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나 이의 서열을 갖는 경쇄 가변 영역. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 267과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나, 이의 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 271과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나 이의 서열을 갖는 경쇄 가변 영역. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 268과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나, 이의 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 271과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나 이의 서열을 갖는 경쇄 가변 영역. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 269와 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나, 이의 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 271과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나 이의 서열을 갖는 경쇄 가변 영역. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 270과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나, 이의 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 271과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나 이의 서열을 갖는 경쇄 가변 영역. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 270과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나, 이의 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 275와 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나 이의 서열을 갖는 경쇄 가변 영역. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 262와 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나, 이의 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 272와 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나 이의 서열을 갖는 경쇄 가변 영역. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 262와 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나, 이의 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 273과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나 이의 서열을 갖는 경쇄 가변 영역. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 262와 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나, 이의 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 274와 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나 이의 서열을 갖는 경쇄 가변 영역. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 262와 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나, 이의 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 275와 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나 이의 서열을 갖는 경쇄 가변 영역. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 276과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나, 이의 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호: 277과 적어도 90% (예컨대, 91%, 92%, 93%, 또는 94%), 또는 적어도 95% (예컨대, 96%, 97%, 98%, 또는 99%) 서열 동일성을 갖거나 이의 서열을 갖는 경쇄 가변 영역.

[0195] 또 다른 양태에서, 항-TIGIT 항체가 제공되고, 여기서, 상기 항체는 상기 제공된 임의의 구현예에서와 같은 VH 및 상기 제공된 임의의 구현예에서와 같은 VL을 포함하고, 여기서, 상기 가변 도메인 서열 중 하나 또는 둘 다는 해독후 변형을 포함한다.

[0196] 일부 경우에서, 상기 기술된 항-TIGIT 항체 중 임의의 하나는, 인간 TIGIT에 부가하여, 토끼 TIGIT에 결합할 수 있다. 일부 경우에서, 상기 기술된 항-TIGIT 항체 중 임의의 것은 인간 TIGIT 및 시노물구스 원숭이 (시노물구스) TIGIT 둘 모두에 결합할 수 있다. 일부 경우에서, 상기 기술된 항-TIGIT 항체 중 임의의 것은 인간 TIGIT, 시노물구스 TIGIT, 및 토끼 TIGIT에 결합할 수 있다. 일부 경우에서, 상기 기술된 항-TIGIT 항체 중 임의의 것 (예컨대, 4.1D3 또는 이의 유도체)은 인간 TIGIT, 시노물구스 TIGIT, 및 토끼 TIGIT에 결합할 수 있으나, 무린

TIGIT에는 결합할 수 없다.

- [0197] 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 약 10 nM 이하의 Kd로 인간 TIGIT에, 그리고 약 10 nM 이하의 Kd로 시노몰구스 TIGIT에 결합한다 (예컨대, 약 0.1 nM 내지 약 1 nM의 Kd로 인간 TIGIT에, 그리고 약 0.5 nM 내지 약 1 nM의 Kd로 시노몰구스 TIGIT에, 예컨대, 약 0.1 nM 이하의 Kd로 인간 TIGIT에, 그리고 약 0.5 nM 이하의 Kd로 시노몰구스 TIGIT에 결합한다).
- [0198] 일부 구현예에서, 항-TIGIT 항체는 길항제 항체이다. 길항제 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하고 TIGIT와 폴리 오바이러스 수용체 (PVR)의 상호작용을 억제하거나 차단할 수 있다 (예를 들어, 상기 길항제 항체는 TIGIT의 PVR로의 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 억제한다). 일부 경우에서, 길항제 항체는 10 nM 이하 (예컨대, 1 nM 내지 약 10 nM)의 IC50 값으로 인간 PVR로의 인간 TIGIT의 결합을 억제하거나 차단한다. 일부 경우에서, 길항제 항체는 50 nM 이하 (예컨대, 1 nM 내지 약 50 nM, 예컨대, 1 nM 내지 약 5 nM)의 IC50 값으로 시노몰구스 PVR로의 시노몰구스 TIGIT의 결합을 억제하거나 차단한다.
- [0199] 다른 구현예에서, 항-TIGIT 항체는 효능제 항체일 수 있다. 효능제 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하고 CD226 또는 CD96과의 PVR의 상호작용을 자극할 수 있다. 예를 들어, 효능제 항체는 TIGIT에 특이적으로 결합하고, CD226 및 CD96과의 PVR의 상호작용을 자극 (예컨대, 인간 TIGIT에 결합하고, 인간 CD226 및 인간 CD96과의 인간 PVR의 상호작용을 자극하고/하거나 시노몰구스 TIGIT에 결합하고, 시노몰구스 CD226 및 시노몰구스 CD96과의 시노몰구스 PVR의 상호작용을 자극)할 수 있다.
- [0200] 추가의 양태에서, 본 발명은 TIGIT가 상기된 임의의 항-TIGIT 항체와 결합하는 것에 대해 경쟁하는 단리된 항체를 제공한다. 또 다른 추가 양태에서, 본 발명은 상기 기술된 항-TIGIT 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 단리된 항체를 제공한다.
- [0201] 임의의 상기 구현예에 따른 항-TIGIT 항체는, 키메라성, 인간화, 또는 인간 항체를 포함하는, 단클론성 항체이다. 일 구현예에서, 항-TIGIT 항체는 항체 단편, 예를 들면, Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디, 또는 F(ab')₂ 단편이다. 또 다른 구현예에서, 항체는 전장 항체, 예를 들면, 무손상 IgG 항체 (예를 들면, 무손상 IgG1 항체) 또는 본원에서 정의된 다른 항체 부류 또는 이소형이다.
- [0202] 추가 양태에서, 상기 임의의 구현예에 따른 항-TIGIT 항체는 하기 섹션 1-7에 기재된 바와 같이 단독으로 또는 조합적으로 임의의 특징을 혼입할 수 있다.
- [0203] 1. 항체 친화도
- [0204] 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 항체 (예컨대, 항-TIGIT 항체)는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들면, 10^{-8} M 또는 그 미만, 예를 들면, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들면, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (Kd)를 갖는다.
- [0205] 일 구현예에서, Kd 는 방사표지된 항원 결합 검정(RIA)에 의해 측정된다. 일 구현예에서, RIA는 관심의 대상인 항체의 Fab 버전 및 이의 항원으로 수행된다. 예를 들어, 항원에 대한 Fab의 용액 결합 친화성은 일련의 적정된 비표지된 항원의 존재하에 최소 농도의 (¹²⁵I)-표지된 항원으로 Fab를 평형화시키고 이어서 결합된 항원을 항-Fab 항체 코팅된 플레이트로 포획함에 의해 측정된다 (예를 들어, 참고: Chen et al., *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)). 검정용 조건을 수립하기 위해, MICROTITER[®] 다중-웰 플레이트 (Thermo Scientific)는 50 mM 탄산나트륨 (pH 9.6)에서 포착 항-Fab 항체 (Cappel Labs)의 5 $\mu\text{g/ml}$ 로 밤새 코팅되고, 그리고 그 뒤에 2 내지 5 시간동안 실온 (대략 23°C)에서 PBS내 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 차단된다. 비-흡착제 플레이트 (Nunc #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [¹²⁵I]-항원은 해당 Fab의 연속 희석으로 혼합된다 (예를 들면, 항-VEGF 항체, Fab-12의 평가와 일치, Presta et al., *Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)). 그 다음 해당 Fab는 밤새 항온처리되지만; 그러나, 항온처리는 평형이 달성됨을 확인하기 위해 더 오랜 기간 (예를 들면, 약 65 시간)동안 계속할 수 있다. 그 후에, 혼합물은 실온에서 (예를 들면, 1 시간 동안) 항온처리를 위해 포획 플레이트로 이동된다. 이어서, 상기 용액을 제거하고 플레이트는 PBS 중에서 0.1% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20[®])으로 8회 세척하였다. 플레이트를 건조시키는 경우, 150 μl /웰의 섬광제 (MICROSCINT-20[™]; Packard)를 첨가하고 플레이트는 10분 동안 TOPCOUNT[™] 감마 카운터 (Packard) 상에서 계수한다. 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각각의 Fab의 농도는 경쟁 결합 검정에 사용하기 위해 선택한다.

- [0206] 또 다른 구현예에 따르면, Kd는 BIACORE[®] 표면 플라즈몬 공명 감정을 이용하여 측정된다. 예를 들면, BIACORE[®]-2000 또는 BIACORE[®]-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 이용한 감정은 ~10 반응 유닛 (RU)에서 고정된 항원 CM5 칩으로 25 °C에서 수행된다. 한 구현예에서, 카복시메틸화된 텍스트란 바이오센서 칩 (CM5, BIACORE, Inc.)은 공급자의 설명서에 따라 *N*-에틸-*N'*-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC) 및 *N*-하이드록시석신이미드 (NHS)로 활성화된다. 항원은 pH 4.8, 10 mM 아세트산나트륨으로 5 µg/ml (~0.2 µM)까지 희석되고, 그 다음 5 µl/분의 유속으로 주입되어 커플링된 단백질의 대략 10 반응 유닛 (RU)를 달성한다. 항원 주사 후, 1 M 에탄올아민을 주사하여 미반응된 그룹을 차단시킨다. 역학적 측정을 위해, 2 배 연속 희석된 Fab (0.78 nM 내지 500 nM)를 대략 25 µl/min의 유속으로 25° C 에서 PBS 중에서 0.05% 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20[™]) 계면활성제 (PBST)와 함께 사용한다. 결합율 (k_{on}) 및 해리율 (k_{off})은 결합 및 해리 센서그램을 동시에 피팅함에 의해 단순한 1 대 1 랑무어 결합 모델 (BIACORE[®] 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 사용하여 산출한다. 평형 해리 상수(Kd)는 k_{off}/k_{on} 비율로서 산출된다. 예를 들어, 하기를 참고한다: Chen et al., *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999). 만일 가역속도(on-rate)가 상기 표면 플라즈몬 공명 감정에 의해 $10^6 M^{-1} s^{-1}$ 를 초과하면, 분광기, 예컨대 정지-유동 구비된 분광광도계 (Aviv Instruments) 또는 교반된 큐벳을 갖춘 8000-시리즈 SLM-AMINCO[™] 분광광도계 (ThermoSpectronic)에서 측정된 바와 같이 항원의 증가 농도의 존재 하에 25 °C에서 pH 7.2, PBS내 20 nM 항-항원 항체 (Fab 형태)의 형광 방출 세기 (여기 = 295 nm; 방출 = 340 nm, 16 nm 대역통과)에서의 증가 또는 감소를 측정하는 형광성 켄칭 기술을 이용함으로써 가역 속도는 측정될 수 있다.
- [0207] 2. 항체 단편
- [0208] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 및 scFv 단편, 및 하기에 다른 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, 하기를 참고한다: Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). scFv 단편의 검토를 위하여, 예를 들면, 다음을 참고하며: Pluckthün *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994); 또한 다음을 참고한다: WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 5,571,894 및 5,587,458. 에피토프 잔기를 결합하는 회수 수용체를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 논의를 위해, 참고 미국 특허 번호 5,869,046.
- [0209] 디아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원 결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들면, 하기를 참조한다: EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993). 트리아바디 및 테트라바디는 또한 하기에 기술된다: Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003).
- [0210] 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 구현예에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체 (Domantis, Inc., Waltham, MA; 참고, 예를 들면, 미국 특허 번호 6,248,516 B1)이다.
- [0211] 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같이 무손상 항체의 단백질 가수분해 소화 뿐만 아니라 재조합 숙주 세포(예컨대, *이. 콜라이* 또는 *파지*)에 의한 생산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 기술들로 제조될 수 있다.
- [0212] 3. 키메라 및 인간화된 항체
- [0213] 특정 구현예에서, 본원에서 제공된 항체는 키메라성 항체이다. 특정 키메라성 항체는, 예를 들면 하기에 기재되어 있다: 미국 특허 번호 4,816,567 및 Morrison et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)). 일 예에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역(예컨대, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이에서 유도된 가변 영역)과 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 부류 또는 서브 부류가 친계 항체의 부류로부터 변화된 “부류 스위칭된” 항체이다. 키메라 항체는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0214] 특정 구현예에서, 키메라 항체는 인간화된 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 인간화되어 인간에 대한 면역 원성이 감소되어 있고 친계 비-인간 항체의 특이성 및 친화성을 보유한다. 일반적으로, 인간화 항체는, HVR, 예

를 들면, CDR, (또는 그 일부)가 비인간 항체로부터 유도되고, FR (또는 그 일부)가 인간 항체 서열로부터 유도되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화된 항체는 임의로 또한 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항체에서 일부 FR 잔기는 비인간 항체 (예를 들면, HVR 잔기가 유도되는 항체)로부터 상응하는 잔기로 치환되어, 예를 들면, 항체 특이성 또는 친화성을 회복 또는 개선한다.

[0215] 인간화 항체 및 이의 제조 방법은, 예를 들면, 하기에 고찰되고: Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008), 그리고 추가로 하기에 기술된다: 예를 들면, Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); 미국 특허 번호 5,821,337, 7,527,791, 6,982,321, 및 7,087,409; Kashmiri et al., *Methods* 36:25-34 (2005) (특이성 결정 영역 (SDR) 그래프팅 기재); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) ("재표면화" 기재); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005) ("FR 서플링" 기재); 및 Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (FR 서플링에 대한 "유도된 선택" 접근법을 기재함).

[0216] 인간화를 위해 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: "베스트-피트" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들어, Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 특정 서브그룹의 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들어, Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 및 Presta et al. *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); 인간 성숙(체세포적으로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역 (예를 들면, 참고: Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들어, Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

[0217] 4. 인간 항체

[0218] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해기술에 공지된 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 다음 문헌에 기재되어 있다: van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008).

[0219] 인간 항체는 항원 시험(antigenic challenge)에 응답하여 무손상 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 무손상 항체를 제조하도록 변형된 유전자도입 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 상기 동물은 전형적으로 내인성 면역글로불린 유전자좌를 대체하거나 염색체외적으로 존재하거나 동물의 염색체에 무작위로 통합된 인간 면역글로불린 유전자좌 모두 또는 일부를 함유한다. 상기 유전자좌가 마우스에서, 내인성 면역글로불린 유전자좌는 일반적으로 불활성화되어 있다. 형질전환 동물로부터 인간 항체를 수득하는 방법의 검토를 위해, 하기를 참조한다: Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005). 또한 참고: 예를 들면, XENOMOUSE™ 기술을 기재하는 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584; HuMab® 기술을 기재하는 미국 특허 번호 5,770,429; K-M MOUSE® 기술을 기재하는 미국 특허 번호 7,041,870, 및 VelociMouse® 기술을 기재하는 미국 특허 출원 공개 번호 US 2007/0061900). 이와 같은 동물에 의해 생성된 무손상 항체의 인간 가변 영역은, 예컨대 상이한 인간 불변영역과 조합함으로써, 추가로 변형될 수 있다.

[0220] 인간 항체는 또한 하이브리도마 기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 단클론성 항체의 제조를 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기재되었다. (참고: 예를 들어, Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991).) 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 제조된 인간 항체가 또한 다음 문헌에 기재되어 있다: Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006). 추가의 방법은, 예를 들면, 미국 특허 번호 7,189,826 (하이브리도마 세포주로부터 단클론성 인간 IgM 항체의 생산 기재) 및 Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (인간-인간 하이브리도마 기재)에 기재된 것을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술 (Trioma technology)은 다음 문헌에 기재되어 있다: Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937, 2005 및 Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91, 2005.

[0221] 인간 항체는 또한 인간 유래된 파아지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인서열을 단리시킴에 의해 제조될 수 있다. 상기 가변 도메인 서열은 이어서 목적하는 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하기 위한 기술은 하기에 기재되어 있다.

[0222] 5. 라이브러리-유래 항체

- [0223] 본 발명의 항체는 목적하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 예를 들면, 파지 디스플레이 라이브러리를 생산하고 목적하는 결합 특징을 갖는 항체에 대해 이러한 라이브러리를 스크리닝하기 위한 각종 방법들이 당업계에 공지되어 있다. 그러한 방법은 하기에 검토되며: Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O' Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001), 그리고 추가로 하기에 검토된다: 예를 들어, the McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004).
- [0224] 일부 파아지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자 레퍼토리는 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)에 의해 별도로 클로닝되고 파아지 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 이후 하기에 기술된 바와 같이 항원-결합 파아지에 대해 스크리닝될 수 있다: Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994). 파아지는 전형적으로 단일쇄 Fv (scFv) 단편 또는 Fab 단편으로서 항체 단편을 디스플레이한다. 번역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 작제할 필요 없이 면역원에 대한 고친화성 항체를 제공한다. 대안적으로, 단순 레퍼토리는 (예를 들면, 인간으로부터) 클로닝되어 Griffiths et al., *EMBO J.*, 12: 725-734 (1993)에 기재된 바와 같이 임의의 번역화 없이 광범위한 비자가 및 또한 자가 항원에 항체의 단일 공급원을 제공할 수 있다. 725-734 (1993). 최종적으로, 순수 라이브러리는 또한 줄기 세포로부터 비재배열된 V-유전자 분절을 클로닝하고 고도의 가변성 CDR3 영역을 암호화하고 시험관내 재배열을 성취하기 위해 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용함에 의해 합성적으로 제조될 수 있고, 이는 다음 문헌에 기재된 바와 같다: Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992). 인간 항체 파아지 라이브러리를 기재하는 특허 공보는 예를 들어, 다음의 문헌을 포함한다: 미국 특허 번호 5,750,373, 및 미국 특허 공개 번호 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936, 및 2009/0002360.
- [0225] 인간 항체 라이브러리에서 단리된 항체 또는 항체 단편은 본원의 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.
- [0226] 6. 다중특이적 항체
- [0227] 상기 양상 중 어느 하나에서, 본원에 제공된 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E)는 다중특이적 항체, 예를 들어, 이중특이적 항체일 수 있다. 다중특이적 항체는 최소한 2개의 상이한 부위에 대해 결합 특이성을 갖는 단클론성 항체일 수 있다. 특정 구현예에서, 이중특이적 항체는 TIGIT의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 특정 구현예에서, 결합 특이성 중 하나는 TIGIT에 대한 것이고 다른 하나는 임의의 다른 항원 (예를 들어, 제2 생물학적 분자, 예를 들어, 세포 표면 항원, 예를 들어, 종양 항원)에 대한 것이다. 따라서, 이중특이적 항-TIGIT 항체는 TIGIT, 및 제2 생물학적 분자, 예를 들어, PD-1, PD-L1, PD-L2, OX40, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, VISTA, B7H4, 또는 CD96에 대해 결합 특이성을 가질 수 있다. 이중특이적 항체는 또한 전장 항체 또는 항체 단편으로 제조될 수 있다.
- [0228] 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 TIGIT, OX40, PD-1, PD-L1, PD-L2 중 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 특정 구현예에서, 결합 특이성 중 하나는 TIGIT에 대한 것이고, 다른 하나는 임의의 다른 항원 (예컨대, 제2 생물학적 분자, 예컨대 OX40)에 대한 것이다. 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 TIGIT 및 PD-L1; TIGIT 및 PD-L2; TIGIT 및 PD-1; TIGIT 및 CTLA-4; TIGIT 및 LAG3; TIGIT 및 TIM3; TIGIT 및 BTLA; TIGIT 및 VISTA; TIGIT 및 B7H4; 또는 TIGIT 및 CD96에 대해 결합 특이성을 가질 수 있고, 여기서, 상기 이중특이적 항체는 바람직하게 TIGIT에 대한 길항제 항체 및 이의 제2 표적에 대한 길항제 항체이다. 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 TIGIT 및 CD226; TIGIT 및 CD28; TIGIT 및 CD27; TIGIT 및 CD137; TIGIT 및 HVEM; TIGIT 및 GITR; TIGIT 및 MICA; TIGIT 및 ICOS; TIGIT 및 NKG2D; 또는 TIGIT 및 2B4에 대해 결합 특이성을 가질 수 있고, 여기서, 이중특이적 항체는 바람직하게는 TIGIT 및 그의 제2 표적에 대한 길항제 항체이다. 다른 구현예에서, 이중특이적 항체는 천연적으로 길항성이 아닌, TIGIT에 대해 결합 특이성을 가질 수 있다 (즉, 이중특이적 항체는 TIGIT 길항제로서의 작용을 갖지 않는다).
- [0229] 다중특이적 항체를 제조하기 위한 기술은 비제한적으로 하기를 포함한다: 상이한 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 재조합 공-발현 (참고: Milstein and Cuello, *Nature* 305: 537 (1983)), WO 93/08829, 및 Traunecker et al., *EMBO J.* 10: 3655 (1991)), 및 "크롭-인-홀" 가공 (참고: 예를 들면, 미국 특허 번호

5,731,168). 다중특이적 항체의 "크롭-인-홀" 가공은, 크롭을 함유하는 제1 아암, 및 제1 아암의 크롭이 결합할 수 있는 홀을 함유하는 제2 아암을 생성하기 위해 사용할 수 있다. 본 발명의 다중특이적 항체의 크롭은 한 구현예에서 항-TIGIT 아암일 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 다중특이적 항체의 크롭은 한 구현예에서 항-TIGIT 아암일 수 있다. 다중특이적 항체는 면역글로불린 크로스오버(또한 Fab 도메인 교환 또는 크로스맵(CrossMap) 포맷으로 공지됨) 기술을 사용하여 가공할 수 있다 (참고: 예컨대, WO2009/080253; Schaefer et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108:11187-11192 (2011)). 다중특이적 항체는 또한 다음과 같이 제조될 수 있다: 항체 Fc-이종이량체 분자를 제조하기 위한 정전기 스티어링 효과를 가공함에 의해 (WO 2009/089004A1); 2개 이상의 항체 또는 단편을 가교 결합시킴에 의해 (참고: 예를 들면, 미국 특허 번호 4,676,980, 및 Brennan et al., *Science*, 229: 81 (1985)); 이중특이적 항체를 생산하기 위하여 류신 지퍼(leucine zipper)를 사용함으로써 (참고: 예를 들어, Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)); 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위한 "디아바디" 기술을 사용함으로써 (참고: 예를 들어, Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); 및 단일쇄 Fv(sFv) 이량체를 사용함에 의해(참고: 예를 들어, Gruber et al., *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)); 및 다음 문헌에 기재된 바와 같이 3특이적 항체를 제조함에 의해: 예를 들어, Tutt et al. *J Immunol.* 147: 60 (1991).

[0230] "옥토퍼스 항체"를 포함하는, 3개 이상의 기능성 항원 결합 부위를 갖는 가공된 항체는 또한 본원에 포함된다 (참고: 예를 들어 US 2006/0025576A1).

[0231] 항체, 또는 이의 항체 단편은 또한, TIGIT에 결합하는 항원 결합 부위 뿐만 아니라 또 다른 상이한 항원 (예컨대, 제2 생물학적 분자)을 포함하는 "이중 작용 Fab" 또는 "DAF" 를 포함할 수 있다 (참고: 예를 들어, US 2008/0069820).

[0232] 7. 항체 변이체

[0233] 특정 구현예에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 본원에서 상세히 기재된 바와 같이, 항-TIGIT 항체는 목적하는 구조적 및 기능적 성질들을 기준으로 최적화될 수 있다. 예를 들어, 항체의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로 적당한 변형을 도입하거나 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 상기 변형은 예를 들어, 항체의 아미노산 서열내 잔기들로부터의 결실 및/또는 이들로의 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 결실, 삽입, 및 치환의 임의의 조합은 최종 작제물이 원하는 특징, 예를 들어, 항원-결합을 보유하는 경우, 최종 작제물에 도달하도록 이뤄질 수 있다.

[0234] I. 치환, 삽입 및 결실 변이체

[0235] 특정 양태에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환적 돌연변이 유발을 위한 목적하는 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환은 "바람직한 치환."의 제목하에 표 1에서 보여준다. 보다 실질적 변화는 "예시적 치환"의 표제하에 표 1에 제공되고, 추가로 아미노산 측쇄 부류를 참조로 하기에 기재된 바와 같다. 아미노산 치환이 관심 항체 내로 도입될 수 있고, 원하는 활성, 예를 들어, 유지된/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대하여 스크리닝될 수 있다.

표 1

[0236]

예시적이고 바람직한 아미노산 치환		
본래 잔기	예시적 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg

Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

[0237] 아미노산은 통상의 측쇄 성질에 따라 분류될 수 있다: (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0238] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0239] (3) 산성: Asp, Glu;

[0240] (4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0241] (5) 쇠 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro;

[0242] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0243] 비-보존적 치환은 이들 부류 중 하나의 구성원을 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 것이다.

[0244] 치환형 변이체의 한 유형은 친계 항체 (예를 들면 인간화 또는 인간 항체)의 하나 또는 그 초과 초가변 영역 잔기의 치환을 포함한다. 일반적으로, 추가 연구를 위해 선택되는 수득한 변이체(들)은 친계 항체에 대하여 특정 생물학적 특성 (예를 들면, 증가된 친화성, 감소된 면역원성)에서 변형 (예를 들면, 개선)을 가질 것이고/이거나 친계 항체의 특정 생물학적 특성을 실질적으로 유지할 것이다. 예시적인 치환 변이체는 친화도 성숙 항체이며, 이것은, 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은 파아지 디스플레이-기반 친화도 성숙 기술을 사용하여 통상적으로 생성될 수 있다. 간단히, 하나 이상의 HVR 잔기는 돌연변이화되고 파아지에서 변이체 항체 표시되고 특정한 생물학적 활성 (예를 들면, 결합 친화도)에 대하여 스크리닝된다.

[0245] 변경(예컨대, 치환)은 HVR에서, 예컨대, 항체 친화도를 개선시키기 위해 이루어질 수 있다. 상기 변경은 HVR "핫스팟," 즉, 체세포 성숙 공정 동안 높은 빈도로 돌연변이하는 코돈에 의해 암호화된 잔기 (참고: 예를 들면, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), 및/또는 항원과 접촉하는 잔기에서 이루어질 수 있으며, 이때 생성된 변이체 VH 또는 VL가 결합 친화도에 대하여 시험된다. 2차 라이브러리로부터 작제하고 재선택함에 의한 친화성 성숙화가 예를 들어, 다음 문헌에 기재되어 있다: Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O' Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).) 친화도 성숙화의 일부 구현예에서, 다양성이 임의의 다양한 방법 (예를 들어, 오류 발생 경향 PCR, 쇠 서플링 또는 올리고뉴클레오타이드 지시된 돌연변이생성)에 의한 성숙화를 위해 선택되는 가변 유전자에 도입된다. 이후 2차 라이브러리가 형성된다. 이후 라이브러리를 스크리닝하여 목적하는 친화도를 갖는 임의의 항체 변이체를 식별한다. 다양성을 도입하는 또 다른 방법은 HVR-지시된 접근법을 포함하며, 여기서 몇몇 HVR 잔기(예컨대, 한번에 4-6개 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합에 관련된 HVR 잔기는 특히, 예컨대, 알라닌 주사 돌연변이유발(alanine scanning mutagenesis) 또는 모델링을 사용하여 식별할 수 있다. 특히, CDR-H3 및 CDR-L3이 흔히 표적화된다.

[0246] 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 이러한 변형이 항체에 항원에 결합하는 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한 하나 이상의 HVR 내에서 일어날 수 있다. 예를 들면, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변형(예컨대, 본원에 제공된 바와 같은 보존적 치환)은 HVR에서 이루어질 수 있다. 상기 변경은, 예를 들면, HVR에서 항원 접촉 잔기의 외부일 수 있다. 상기 제공된 변이체 VH 및 VL 서열의 특정 구현예에서, 각각의 HVR는 변경되지 않거나, 또는 하나 이상, 두 개 또는 세 개의 아미노산 치환을 함유하지 않는다.

[0247] 돌연변이유발을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기들 또는 영역들의 동정을 위해 유용한 방법은 다음 문헌에 기재된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불리운다: Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085. 상기 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기들 그룹 (예를 들어, Arg, Asp, His, Lys, 및 Glu와 같은 하전된 잔기들)은 중성 또는 음으로 하전된 아미노산(예를 들어, 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 동정되고 대체되어 항체와 항원의 상호작용이 영향받는지를 계측한다. 추가의 치환은 초기 치환에 대한 기능적 감도를 입증하는 아미노산 위치에서 도입될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 항체와 항원 간의 접촉 지점을 식별하기 위한 항원-항체 복합체의 결정 구조. 상기 접촉 잔기 및 인접 잔기가 치환을 위한 후보물질로서 표적화되거나 제

거될 수 있다. 변이체는 이들이 목적하는 특성을 함유하는지 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다.

[0248] 아미노산 서열 삽입은 1 잔기 내지 100 이상 잔기를 함유하는 폴리펩티드 길이 범위의 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열간 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 또 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩티드 또는 효소(예컨대, ADEPT에 대한)에 대한 항체의 N- 또는 C-말단에 융합을 포함한다.

[0249] II. 글리코실화 변이체

[0250] 특정 구현예에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E)는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변형될 수 있다. 본 발명의 항-TIGIT 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 하나 이상의 글리코실화 부위가 생성되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변경 시킴으로써 간편하게 달성될 수 있다.

[0251] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 여기에 부착된 탄수화물은 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 원상태 항체는 전형적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 대한 N-연결부에 의해 일반적으로 부착되는 분지형, 2분지형 올리고당을 포함한다. 예를 들면, 참고: Wright et al. *TIBTECH* 15:26-32 (1997). 올리고당은 다양한 탄수화물, 예를 들면, 만노스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토스, 및 시알산, 뿐만 아니라 2분지형 올리고당 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체에서 올리고당의 변형은 특정 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 제조하기 위해 실시될 수 있다.

[0252] 일 구현예에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 부족한 탄수화물 구조를 갖는 항-TIGIT 항체 변이체가 제공된다. 예를 들면, 이러한 항체 중의 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은, 예를 들어, WO 2008/077546에 기술된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분광법에 의하여 측정 시, Asn 297에 부착된 모든 당구조(glycostructure) (예를 들어, 복합체, 혼성체 및 고 만노스 구조)의 총합과 비교하여, Asn297에서의 당 쇄 내의 푸코스의 평균 양을 산출함으로써 측정될 수 있다. Asn297은 Fc 영역에서의 대략 위치 297 (Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링)에 배치된 아스파라긴 잔기를 지칭하지만; 그러나, Asn297은, 항체내 작은 서열 변이로 인해, 위치 297의 약 ± 3 아미노산 업스트림 또는 다운스트림, 즉, 위치 294 와 300 사이에 또한 배치될 수 있다. 상기 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 작용을 가질 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 공보 제US 2003/0157108호(Presta, L.); US 제2004/0093621호(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)를 참조한다. "탈푸코실화된" 또는 "푸코스-결핍" 항체 변이체와 관련된 공보의 예는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249, 2004; Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). 탈푸코실화 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 하기를 포함한다: 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포(Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)); 미국 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Adams et al., 특히 실시예 11), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실전달효소 유전자, *FUT8*, 녹아웃 CHO 세포 (참고: 예를 들면, Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107).

[0253] 항-TIGIT 항체 변이체는, 예를 들어 항체의 Fc 영역에 부착된 2분지 올리고당이 GlcNAc에 의해 이등분된, 이등분된 올리고당으로 추가적으로 제공된다. 이러한 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 작용을 가질 수 있다. 상기 항체 변이체의 예는, 예를 들면, WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); 미국 특허 번호 6,602,684 (Umana et al.); 및 US 2005/0123546 (Umana et al.)에 기재된다. Fc 영역에 부착된 올리고당에서 적어도 하나의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 상기 항체 변이체는 CDC 기능을 개선시킬 수 있다. 상기 항체 변이체는, 예를 들면, WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)에 기재된다.

[0254] III.Fc 영역 변이체

[0255] 특정 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 변형이 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예컨대, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예컨대, 4.1D3.Q1E)의 Fc 영역에 도입되어, Fc 영역 변이체를 생성할 수 있다 (참고: 예를 들어, US 2012/0251531). Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들면 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예를 들면, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

- [0256] 특정 구현예에서, 본 발명은 모든 효과기 작용은 아니지만 일부 효과기 작용을 지니는 항-TIGIT 항체 변이체를 고려하며, 이 작용은 상기 항체 변이체를 *생체내* 항체 반감기가 중요하지만 특정 효과기 작용(예컨대 보체 및 ADCC)은 불필요하거나 해로운 용도에 바람직한 후보로 만든다. *시험관내* 및/또는 *생체내* 세포독성 검정은 CDC 및/또는 ADCC 활성의 경감/고갈을 식별하기 위해 수행될 수 있다. 예를 들면, Fc 수용체 (FcR) 결합 검정은 항체가 Fc γ R 결합이 부족하지만 (따라서 유사하게 ADCC 활성 부족), FcRn 결합 능력을 보유하는 것을 확보하기 위해 수행될 수 있다. ADCC, NK 세포 매개용 1차 세포는 Fc γ RIII 만을 발현하고, 반면에 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII를 발현한다. 조혈 세포상의 FcR 발현은 다음 문헌의 464 페이지 상의 표 3에 요약되어 있다: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). 해당 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 *시험관내* 검정의 비-제한적인 예는 하기에 기재된다: 미국 특허 번호 5,500,362 (참고: 예를 들면 Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat' l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 및 Hellstrom, I et al., *Proc. Nat' l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (참고: Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)). 대안적으로, 하기와 같은 비-방사능활성 검정 방법이 사용될 수 있다: 예를 들어, 유동 세포측정을 위한 ACTI™ 비-방사능활성 세포독성 검정 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA); 및 CytoTox 96® 비-방사성 세포독성 검정 (Promega, Madison, WI). 그와 같은 분석을 위해 유용한 효과기 세포에는 말초 혈액 단핵구(PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포가 포함된다. 대안적으로, 또는 부가적으로, 관심 분자의 ADCC 활성은 하기에서 *생체내* 평가된다: 예를 들면, 하기에 기술된 바와 같은 동물 모델: Clynes et al. *Proc. Nat' l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998). C1q 결합 검정은 또한 항체가 C1q를 결합할 수 없음에 따라서 CDC 활성이 부재임을 확인하기 위해 수행될 수 있다. 참고, 예를 들면, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402에서 C1q 및 C3c 결합 ELISA. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 검정이 수행될 수 있다 (참고: 예를 들면, Gazzano-Santoro et al., *J Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al. *Blood.* 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie *Blood.* 103:2738-2743 (2004)). FcRn 결합 및 *생체내* 청소율/반감기 측정은 또한 당업계에 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다 (참고: 예를 들어, Petkova, S.B. et al. *Int' l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).
- [0257] 감소된 효과기 기능을 가진 항체는 하나 이상의 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329의 치환을 갖는 것들을 포함한다 (미국 특허 번호 6,737,056 및 8,219,149). 상기 Fc 돌연변이체는, 알라닌에 대해 잔기 265 및 297의 치환을 갖는 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함하여, 2 또는 그 초과인 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다 (미국 특허 번호 7,332,581 및 8,219,149).
- [0258] 특정 구현예에서, 항체에서의 야생형 인간 Fc 영역의 위치 329에서 프롤린은, Fc의 프롤린 329와 Fc γ RIII의 트립토판 잔기 Trp 87 및 Trp 110 사이에서 형성된, Fc/Fc γ RIII 수용체 계면 내에서 프롤린 샌드위치를 파괴하기에 충분히 큰 글리신 또는 아르기닌 또는 아미노산 잔기로 치환된다 (Sondermann et al.: *Nature* 406, 267-273 (20 Jul. 2000)). 특정 구현예에서, 항체는 적어도 하나의 추가 아미노산 치환을 포함한다. 일 구현예에서, 추가 아미노산 치환은 S228P, E233P, L234A, L235A, L235E, N297A, N297D 또는 P331S이고, 또 다른 구현예에서 적어도 하나의 추가 아미노산 치환은 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A 및 L235A 또는 인간 IgG4 Fc 영역의 S228P 또는 L235E(예: US 2012/0251531 참조)이고, 또 다른 구현예에서 하나 이상의 추가의 아미노산 치환은 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A 및 L235A 및 P329G이다.
- [0259] FcR로의 개선되거나 감소된 결합을 갖는 특정 항체 변이체가 기재되어 있다. (예를 들어, 하기 참고: 미국 특허 번호 6,737,056; WO 2004/056312, 및 Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).)
- [0260] 특정 구현예에서, 항체 변이체는 ADCC를 증진시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334에서의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다(잔기의 EU 넘버링).
- [0261] 일부 구현예에서, 변경은 예를 들어 하기에 기술된 바와 같이, 변경된 (즉, 개선되거나 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)을 유발하는 Fc 영역 내에서 제조된다. 6,194,551, WO 99/51642, 및 Idusogie et al. *J Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).
- [0262] 증가된 반감기 및 태아로의 모체 IgG의 이동에 원인으로 작용하는, 신생아 Fc 수용체 (FcRn)로의 개선된 결합을 갖는 항체 (Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976) 및 Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994))가 US2005/0014934A1 (Hinton et al.)에 기재된다. 상기 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선하는 그안에 하나 또는 그 초과 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 상기 Fc 변이체는 Fc 영역 잔기: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434의 하나 이상에서 치환, 예를 들면, Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것을 포함한다 (미국 특허 번호 7,371,826).

- [0263] Fc 영역 변이체의 다른 예에 관하여 또한 하기를 참고한다: Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); 미국 특허 번호 5,648,260; 미국 특허 번호 5,624,821; 및 WO 94/29351.
- [0264] 일부 양태에서, 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 4.1D3.Q1E)는 N297G 돌연변이를 포함하는 Fc 영역을 포함한다.
- [0265] 일부 구현예에서, 항-TIGIT 항체 (예컨대, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예컨대, 4.1D3.Q1E)는 하나 이상의 중쇄 불변 도메인을 포함하고, 여기서 상기 하나 이상의 중쇄 불변 도메인은 하기로부터 선택된다: 제1 CH1 (CH₁) 도메인, 제1 CH2 (CH₂) 도메인, 제1 CH3 (CH₃) 도메인, 제2 CH1 (CH₁) 도메인, 제2 CH2 (CH₂) 도메인, 및 제2 CH3 (CH₃) 도메인. 일부 경우에서, 하나 이상의 중쇄 불변 도메인 중 적어도 하나는 또 다른 중쇄 불변 도메인과 쌍형성한다. 일부 경우에서, CH₃₁ 및 CH₃₂ 도메인 각각은 돌출부 또는 공동을 포함하고, 여기에서 CH₃₁ 도메인에서 돌출부 또는 공동은 CH₃₂ 도메인에서 공동 또는 돌출부, 각각에서 위치할 수 있다. 일부 경우에서, CH₃₁ 및 CH₃₂ 도메인은 상기 돌출부 및 공동 사이의 계면에서 대면한다. 일부 경우에서, CH₂₁ 및 CH₂₂ 도메인 각각은 돌출부 또는 공동을 포함하고, 여기에서 CH₂₁ 도메인에서 돌출부 또는 공동은 CH₂₂ 도메인에서 공동 또는 돌출부, 각각에서 위치할 수 있다. 기타 경우에서, CH₂₁ 및 CH₂₂ 도메인은 상기 돌출부 및 공동 사이의 계면에서 대면한다. 일부 경우에서, 항-TIGIT 항체는 IgG1 항체이다.
- [0266] *IV. 시스템인 가공된 항체 변이체*
- [0267] 특정 구현예에서, 시스템이 가공된 항체, 예컨대, "thioMAbs"(항체의 하나 이상의 잔기가 시스템 잔기로 치환된 것임)를 형성하는 것이 바람직할 수 있다. 특정 구현예에서, 치환된 잔기는 항체의 접근가능한 부위에서 발생한다. 상기 잔기를 시스템으로 치환시킴으로써, 반응성 티올기는 그렇게 함으로써 항체의 접근가능한 부위에 배치되고, 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 항체를 접합하는데 사용되어, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 면역조절제나 항암제를 제조할 수 있다. 특정 구현예에서, 하기의 잔기들 중 임의의 하나 이상은 시스템으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205 (카바트 넘버링); 중쇄의 A118 (EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링). 시스템인 가공된 항체는, 예를 들면, U.S. 특허 제7,521,541호에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.
- [0268] *V. 항체 유도체*
- [0269] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예컨대, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예컨대, 4.1D3.Q1E)는 당업계에 공지되어 있고 쉽게 이용 가능한 추가의 비단백질성 모이어티를 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 항체의 유도체화를 위해 적합한 모이어티는 수용성 폴리머를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 수용성 폴리머의 비제한적 예에는, 비제한적으로, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 코폴리머, 카복시메틸셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1, 3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 코폴리머, 폴리아미노산(호모폴리머 또는 랜덤 코폴리머), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 호모폴리머, 프롤리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 코폴리머, 폴리옥시에틸화된 폴리올(예컨대, 글리세롤), 폴리비닐 알코올 및 이들의 혼합물이 포함된다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데하이드는 물에서 그 안정성 때문에 제조시 이점을 가질 수 있다. 폴리머는 임의의 분자량일 수 있고, 그리고 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체에 부착된 폴리머의 수는 다양할 수 있고, 만일 1 초과 폴리머가 부착되면, 이들은 동일 또는 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용된 폴리머의 수 및/또는 유형은, 만일 항체 유도체가 한정된 조건하에서의 요법 등에서 사용된다면, 비제한적으로, 개선되는 항체의 특정한 특성 또는 기능을 포함하는 고려사항에 기반하여 결정될 수 있다.
- [0270] 또 다른 구현예에서, 방사선에 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 비단백질성 모이어티 및 항체의 복합체가 제공된다. 일 구현예에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다 (Kam et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 임의의 파장일 수 있으며, 보통의 세포에는 유해하지 않지만 비단백질성 모이어티를 항체-비단백질성 모이어티에 근접한 세포가 사멸하는 온도로 가열시키는 파장을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0271] *IV. 제조 방법 및 조성물*
- [0272] 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예컨대, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예컨대, 4.1D3.Q1E)는, 예를 들어, 이의 전체 내용이 본원에 참조로 편입되는 미국 특허 번호 4,816,567에 기술된 제조 방법 및 조성물을 사용하여 제조될 수

있다. 일 구현예에서, 본원에서 기재된 항-TIGIT 항체를 암호화하는 단리된 핵산이 제공된다. 상기 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열(예컨대, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)를 암호화할 수 있다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 하나 또는 그 초과 벡터 (예를 들면, 발현 벡터)가 제공된다. 추가 구현예에서, 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 한 상기 구현예에서, 숙주 세포는 하기를 포함한다 (예를 들면, 하기로 형질전환된다): (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터. 일 구현예에서, 숙주 세포는 진핵 세포, 예컨대, 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프모양 세포(예컨대, YO, NS0, Sp20 세포)이다. 일 구현예에서, 항-TIGIT 항체를 제조하는 방법이 제공되고, 여기서, 상기 방법은 항체의 발현을 위해 적합한 조건 하에서 상기 제공된 바와 같이 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하고 임의로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0273] 항-TIGIT 항체의 재조합 생산에 대하여, 예를 들면, 상기에서 기재된 바와 같이, 항체를 암호화하는 핵산은 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터에 단리 및 삽입된다. 상기 핵산은 통상의 과정들(예컨대, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써)을 사용하여 쉽게 단리하고 서열분석할 수 있다.

[0274] 항체-암호화 벡터의 클로닝 및 발현에 적합한 숙주 세포는 본원에 기재된 원핵 세포 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들면, 항체는, 특히 글리코실화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않은 경우, 박테리아에서 생산될 수 있다. 박테리아 중의 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현을 위해, 예를 들면, 미국 특허 제5,648,237호, 제5,789,199호 및 제5,840,523호를 참조한다. (또한 참고: Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, (*이. 콜라이*에서의 항체 단편의 발현을 기술)). 발현 이후, 항체는 박테리아 세포 페이스트로부터 가용성 분획으로 단리될 수 있고 추가로 정제될 수 있다.

[0275] 원핵생물 이외에, 글리코실화 경로가 "인간화"되어 일부 또는 전부 인간 글리코실화된 패턴을 갖는 항체를 생성할 수 있는 진균 및 효모 균주를 포함한 사상균 또는 효모균과 같은 진핵 미생물이 항체-암호화 벡터를 위한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 참고: Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), 및 Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006).

[0276] 글리코실화된 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다중세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유도된다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 곤충 세포와 함께, 특히 *스포도프테라 프루지페르다* 세포의 형질감염에 사용될 수 있는 수많은 바콜로바이러스 균주가 식별된다.

[0277] 식물 세포 배양물이 또한 숙주로서 이용될 수 있다. 참고: 예를 들면, 미국 특허 번호 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, 및 6,417,429 (형질전환 식물에서 항체 생산용 PLANTIBODIES™ 기술 기재).

[0278] 척추동물 세포는 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 서스펜션에서 성장하도록 적응되는 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 하기이다: SV40 (COS-7)에 의해 변형된 원숭이 신장 CV1 계통; 인간 배아 신장 계통 (예를 들면, Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포); 베이비 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르톨리 세포 (예를 들면, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA); 갯과 신장 세포 (MDCK); 버팔로 랫트 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 마우스 유선 종양 (MMT 060562); 예를 들면, Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)에 기재된 바와 같이 TRI 세포); MRC 5 세포; 및 FS4 세포. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포를 포함하고, 이는 하기를 포함한다: DHFR⁻ CHO 세포 (참고: Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주 예컨대 YO, NS0 및 Sp2/0. 항체 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해, 참고: 예를 들면, Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).

[0279] V. 변역콘주게이트

[0280] 본 발명은 또한 하나 이상의 세포독성제, 예컨대 화학치료제 또는 약물, 성장 억제성 제제, 독소 (예를 들면, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물, 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소, 또는 그 단편), 또는 방사성 동위원소에 콘주게이트되는 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예컨대, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예컨대, 4.1D3.Q1E)를 포함하

는 면역콘주게이트를 제공한다.

[0281] 일 구현예에서, 면역콘주게이트는 항체가 비제한적으로 하기를 포함하는 하나 이상의 약물에 콘주게이트되는 항체-약물 콘주게이트 (ADC)이다: 메이탄시노이드(미국 특허 제5,208,020호, 제5,416,064호 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1); 아우리스타틴, 예컨대 모노메틸아우리스타틴 약물 모이티 DE 및 DF(MMAE 및 MMAF)(미국 특허 제5,635,483호 및 제5,780,588호, 및 제7,498,298호 참조); 둘라스타틴; 칼리케아미신 또는 이것의 유도체(미국 특허 제5,712,374호, 제5,714,586호, 제5,739,116호, 제5,767,285호, 제5,770,701호, 제5,770,710호, 제5,773,001호, 및 제5,877,296호 참조; Hinman et al., *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993); 및 Lode et al., *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998)); 안트라사이클린, 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신(참고: Kratz et al., *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006); Torgov et al., *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005); Nagy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002); King et al., *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002); 및 미국 특허 번호 6,630,579); 메토티렉세이트; 빈데신; 탁산 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀, 및 오르타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065.

[0282] 또 다른 구현예에서, 면역콘주게이트는 디프테리아 A 쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, (슈도모나스 아우기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 유래) 외독소 A 쇄, 리신 A 쇄, 아브린 A 쇄, 모텍신 A 쇄, 알파-사르신, 유동(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 미국 자리공(*Phytolaca americana*) 단백질(PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(*sapaonaria officinalis*) 억제제, 젤로닌, 미토젤린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 및 트리코테센을 포함하지만 이에 제한되지 않는 효소 활성 독소 또는 이의 단편에 콘주게이트된 본원에 기술된 항-TIGIT 항체(예컨대, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예컨대, 4.1D3.Q1E)를 포함한다.

[0283] 또 다른 구현예에서, 면역콘주게이트는 방사성 원자에 콘주게이트되어 방사콘주게이트를 형성하는 본원에 기재된 바와 같은 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E)를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소가 방사콘주게이트의 생산을 위해 사용가능하다. 예시는 하기를 포함한다: ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{212}Pb 및 Lu의 방사성 동위원소. 방사콘주게이트가 검출을 위해 사용되는 경우, 이것은 신티그래프 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들면 tc99m 또는 I123, 또는 핵 자기 공명(NMR) 영상화(자기 공명 영상화, mri로도 공지됨)를 위한 스핀 표지, 예를 들면, 아이오딘-123, 아이오딘-131, 인듐-111, 불소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 포함할 수 있다.

[0284] 항체 및 세포독성제의 콘주게이트는 다양한 이작용성 단백질 커플링제, 예를 들면, N-석신이미달-3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트(SPDP), 석신이미달-4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 이작용성 유도체(예를 들면, 디메틸 아디프이미데이트 HCl), 활성 에스테르(예를 들면, 디석신이미달 수베레이트), 알데히드(예를 들면, 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물(예를 들면, 비스(p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체(예를 들면, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예를 들면, 톨루엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 불소 화합물(예를 들면, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 리신 면역독소는 Vitetta et al., *Science* 238:1098 (1987)에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아네이트도벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)이 항체-방사성 뉴클레오타이드의 콘주게이션을 위한 예시적인 킬레이트제이다. 참고: WO94/11026. 상기 링커는 상기 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "조개질 수 있는 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산-불안정 링커, 펩티다아제-민감성 링커, 광불안정성 링커, 디메틸 링커 또는 이황화물-함유 링커 (Chari et al., *Cancer Res.* 52: 127-131 (1992); 미국 특허 제5,208,020호)가 사용될 수 있다.

[0285] 본원에서 면역콘주게이트 또는 ADC가 명백히 고려되지만, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 설폰-EMCS, 설폰-GMBS, 설폰-KMUS, 설폰-MBS, 설폰-SIAB, 설폰-SMCC, 및 설폰-SMPB를 포함하지만 이에 제한되지 않는 가교결합제 시약, 및 (예컨대, U.S.A 일리노이주 록퍼드에 소재하는 Pierce Biotechnology, Inc.로부터) 상업적으로 이용 가능한 SVSB(석신이미달-(4-비닐설폰)벤조레이트)로 제조된 이러한 콘주게이트에 제한되지 않는다.

[0286] VI. 진단 및 검출을 위한 방법 및 조성물

[0287] 특정 구현예에서, 본 발명의 임의의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어,

4.1D3.Q1E)는 생물학적 샘플에서 TIGIT의 존재를 검출하는데 유용하다. 본원에서 사용되는 용어 "검출하는"은 정량적 또는 정성적 검출을 포괄한다. 특정 구현예에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직을 포함한다.

[0288] 일 구현예에서, 진단 또는 검출 방법에 사용하기 위한 항-TIGIT 항체가 제공된다. 추가의 양태에서, 생물학적 샘플 중의 TIGIT의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 항-TIGIT 항체의 TIGIT로의 결합을 허용하는 조건하에서 상기 생물학적 샘플을 본원에 기재된 항-TIGIT 항체와 접촉시키고 복합체가 항-TIGIT 항체와 TIGIT 간에 형성되는지를 검출하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 *시험관내* 또는 *생체내* 방법일 수 있다.

[0289] 특정 구현예에서, 표지된 항-TIGIT 항체가 제공된다. 표지는 간접적으로 예를 들어, 효소 반응 또는 분자 상호작용을 통해 검출되는 효소 또는 리간드와 같은 모이어티뿐만 아니라 직접적으로 검출되는 표지 또는 모이어티(예를 들어, 형광, 발색단, 전자-밀집, 화학발광 및 방사성 표지)를 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 예시적인 표지는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 방사성동위원소 ^{32}P , ^{14}C , ^{125}I , ^3H , 및 ^{131}I , 형광단 예컨대 희토류 킬레이트 또는 플루오레신 및 그 유도체, 로다민 및 그 유도체, 단실, 엠벨리페론, 루세리페라제, 예를 들면, 반딧불 루시페라제 및 박테리아 루시페라제 (미국 특허 번호 4,737,456), 루시페린, 2,3-디하이드로프탈라진딘온, 호스라디쉬 페록시다아제 (HRP), 알칼리성 포스파타제, β -갈락토시다아제, 글루코아미라아제, 리소자임, 사카라이드 옥시다제, 예를 들면, 글루코오스 옥시다제, 갈락토스 옥시다제, 및 글루코오스-6-포스페이트 탈수소효소, 염료 전구체 예컨대 HRP를 산화하기 위해 과산화수소를 사용하는 효소로 커플링된, 헤테로사이클릭 옥시다제 예컨대 우리카제 및 잔틴 옥시다제, 락토펙시다아제, 또는 마이크로페록시다아제, 바이오틴/아비딘, 스핀 표지, 박테리오파지 표지, 안정한 유리 라디칼, 등.

[0290] VII. 약제학적 조성물

[0291] 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예컨대, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예컨대, 4.1D3.Q1E)의 약제학적 조성물은 목적하는 정도의 순도를 갖는 상기 항체를 하나 이상의 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합함에 의해 제조된다 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)) (동결건조된 조성물 또는 수용액 형태로). 약제학적으로 허용가능한 담체는 이용된 복용량 및 농도에서 수형제에 일반적으로 비독성이고, 비제한적으로 하기를 포함한다: 완충제 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기 산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄; 핵사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜타놀; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10 미만 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 당당류, 이당류, 및 글루코오스, 만노스, 또는 텍스트린을 포함하는 다른 탄수화물; 킬레이트제 예컨대 EDTA; 당류 예컨대 수크로오스, 만니톨, 트레할로오스 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온 예컨대 나트륨; 금속 복합체 (예를 들면 Zn -단백질 복합체); 및/또는 비-이온성 계면활성제 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG). 본원에서 예시적 약제학적으로 허용가능한 담체는 간질 약물 분산제, 예를 들어, 가용성 중성-활성 하이알루로니다제 당단백질 (sHASEGP), 예를 들어, 인간 가용성 PH-20 하이알루로니다제 당단백질, 예를 들어, rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)을 추가로 포함한다. rHuPH20을 포함하는, 특정 예시적인 sHASEGP 및 사용 방법이 미국 특허 공개 번호 2005/0260186 및 2006/0104968에 기재된다. 일 양태에서, sHASEGP는 하나 이상의 부가의 글리코사미노글리칸제 (예: 콘드로이티나제)와 조합된다.

[0292] 일부 경우에, 본원에 제공된 항-TIGIT 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 PD-1 축 결합 길항제, 예를 들어, PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제를 추가로 포함할 수 있다.

[0293] 일부 경우에, 본원에 제공된 항-TIGIT 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 OX40 결합 효능제, 예를 들어, OX40 효능제 항체, OX40L 효능제 단편, OX40 올리고머 수용체 및 OX40 면역접합체를 추가로 포함할 수 있다.

[0294] 일부 경우에, 본원에 제공된 항-TIGIT 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 추가의 치료제, 예를 들어, 화학치료제 또는 하나 이상의 추가의 면역 공-억제성 수용체 (예를 들어, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, VISTA, B7H4, 및/또는 CD96)를 감소시키거나 억제하는 제제를 추가로 포함할 수 있다.

[0295] 다른 구현예에서, 항-TIGIT 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 (a) PD-1 축 결합 길항제 및 OX40 결합 효능제; (b) PD-1 축 결합 길항제 및 추가의 치료제 (예를 들어, 화학치료제); (c) PD-1 축 결합 길항제 및 하나 이상의 추가의 면역 공-억제성 수용체 (예를 들어, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, VISTA, B7H4, 및/또는 CD96)를

감소시키거나 억제하는 제제; (d) OX40 결합 효능제 및 추가의 치료제 (예를 들어, 화학치료제); (e) OX40 결합 효능제 및 하나 이상의 추가의 면역 공-억제성 수용체 (예를 들어, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, VISTA, B7H4, 및/또는 CD96)를 감소시키거나 억제하는 제제; (f) 추가의 치료제 (예를 들어, 화학치료제) 및 하나 이상의 추가의 면역 공-억제성 수용체 (예를 들어, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, VISTA, B7H4, 및/또는 CD96)를 감소시키거나 억제하는 제제; 또는 (g) PD-1 축 결합 길항제, OX40 결합 효능제, 및 하나 이상의 추가의 면역 공-억제성 수용체 (예를 들어, PD-1, CTLA-4, LAG3, TIM3, BTLA, VISTA, B7H4, 및/또는 CD96)를 감소시키거나 억제하는 제제를 추가로 포함할 수 있다. 임의로, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함한다.

[0296] 예시적인 동결건조된 항체 조성물은 미국 특허 제6,267,958호에 기재되어 있다. 수성 항체 조성물은 미국 특허 번호 6,171,586 및 W02006/044908에 기재된 것을 포함하고, 후자 조성물은 히스티딘-아세테이트 완충제를 포함한다.

[0297] 본원에서 상기 조성물은 또한 치료될 특정 적응증에 필요한 하나 이상의 활성 성분, 바람직하게 서로에 역으로 영향을 주지 않는 상보적 활성을 갖는 것들을 함유할 수 있다. 예를 들면, 추가 치료제(예: 화학치료제, 세포독성제, 성장 억제제 및/또는 상술한 바와 같은 항-호르몬 제제)를 추가로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 상기 활성 성분은 의도된 목적을 위해 효과적인 양으로 배합되어 존재한다.

[0298] 활성 성분들은 예를 들어, 코나세르베이션 기술에 의해 또는 계면 중합화에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 미소구, 나노입자 및 나노캡슐) 중에 또는 마크로에멀전 중에 하이드록시메틸셀룰로스 또는 겔라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 중에 포집될 수 있다. 상기 기술은 하기에서 개시되어 있다: *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

[0299] 지속-방출 제제는 제조될 수 있다. 서방형 제제의 적합한 예는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투성 매트릭스를 포함하며, 당해 매트릭스는 성형품, 예컨대, 필름, 또는 마이크로캡슐의 형태이다.

[0300] 생체내 투여용으로 사용될 조성물은 일반적으로 멸균성이다. 멸균성은 예를 들어, 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 성취될 수 있다.

[0301] VIII. 치료적 방법

[0302] 본 발명의 임의의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E)는 치료학적 방법에 사용될 수 있다.

[0303] 일 양태에서, 약제로서 사용을 위한 항-TIGIT 항체가 제공된다. 추가 양태에서, 대상체에서 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는데 사용하기 위한 본원에 기재된 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E)가 제공된다. 특정 구현예에서, 본 발명은, T 세포 기능이상 장애와 연관된 면역-관련 질환을 갖는 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항-TIGIT 항체를 제공한다. 기타 구현예에서, 면역 관련 질환은 바이러스 감염이다. 특정 구현예에서, 바이러스 감염은 만성 바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 항원 자극에 대한 반응성 감소를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 T 세포 아네르기 (anergy) 또는 사이토카인을 분비하거나, 증식하거나, 또는 세포용해 활성을 수행하는 능력 감소를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, T 세포는 CD4+ 및 CD8+ T 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 미해결 (unresolved) 급성 감염, 만성 감염 및 종양 면역을 포함한다.

[0304] 또 다른 양태에서, 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 본원에 기재된 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E)가 제공된다. 특정 구현예에서, 암은 비-소형 세포 폐암, 소형 세포 폐암, 신장 세포암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 증피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선암, 백혈병, 림프종, 골수종 (예컨대, 다발성 골수종 (MM)), 균상식육종 (mycoses fungoides), 메르켈 세포암 및 혈액 악성종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 따라서, 다양한 암이 치료될 수 있거나, 또는 이들의 진행이 지연될 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 유방암 (예를 들어, 3중-음성 유방암)을 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 개체는 췌장암 (예컨대, 췌관 선암종 (PDAC))을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 비-소세포 폐암을 갖는다. 비-소세포 폐암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 소세포 폐암을 갖는다. 소세포 폐암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 신장 세포 암을 갖는다. 신장 세포 암은

초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 결장직장암을 갖는다. 결장직장암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 난소암을 갖는다. 난소암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 유방암을 갖는다. 유방암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 췌장암을 갖는다. 췌장암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 위 암종을 갖는다. 위 암종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 방광암을 갖는다. 방광암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 식도암을 갖는다. 식도암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 중피종을 갖는다. 중피종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 흑색종을 갖는다. 흑색종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 두경부암을 갖는다. 두경부암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 갑상선암을 갖는다. 갑상선암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 육종을 갖는다. 육종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 전립선암을 갖는다. 전립선암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 교모세포종을 갖는다. 교모세포종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 자궁경부암을 갖는다. 자궁경부암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 흉선 암종을 갖는다. 흉선 암종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 백혈병을 갖는다. 백혈병은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 림프종을 갖는다. 림프종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 골수종 (예를 들어, MM)을 갖는다. 골수종 (예컨대, MM)은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 균상식육종을 갖는다. 균상식육종은 초기이거나 말기일 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 메르켈 세포 암을 갖는다. 메르켈 세포 암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 혈액 악성종양을 갖는다. 혈액 악성종양은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다.

[0305] 또 다른 양태에서, 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극하는데 사용하기 위한, 본원에 기술된 항-TIGIT 항체 (예컨대, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예컨대, 4.1D3.Q1E)가 제공된다. 일부 구현예에서, 면역 반응 또는 작용은 대상체에서 효과기 세포 (예를 들어, T 세포, 예를 들어, CD8+ 및/또는 CD4+ T 세포)를 활성화시키고/시키거나, 효과기 세포 집단을 증식시키고/시키거나 (증가시키고/시키거나) 표적 세포 (예를 들어, 표적 종양 세포)를 사멸시킴에 의해 증가되고/되거나, 증진되고/되거나, 자극된다. 일부 구현예에서, 개체에서 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 조합의 투여 전에 비해 증가되거나 증진된 프라이밍 (priming), 활성화, 증식, 사이토카인 방출, 및/또는 세포용해 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 T 세포의 수는 조합의 투여 전에 비해 상승된다. 일부 구현예에서, 활성화된 CD4 및/또는 CD8 T 세포의 수는 조합의 투여 전에 비해 상승된다. 일부 구현예에서, 활성화된 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 조합의 투여에 앞서에 상대적으로 CD4 및/또는 CD8 T 세포 및/또는 증진된 세포용해 활성을 생산하는 γ -IFN⁺를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 T 세포는 IFN- γ , TNF- α , 및 인터류킨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 사이토카인의 증가된 방출을 나타낸다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 T 세포는 효과기 기억 T 세포이다. 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 효과기 기억 T 세포는 CD4 및/또는 CD8 T 세포 및/또는 증진된 세포용해 활성을 생산하는 γ -IFN⁺를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 상기 CD4 및/또는 CD8 효과기 기억 T 세포는 CD44^{hi} CD62L^{hi}의 발현을 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 암은 증가된 수준의 T 세포 침윤을 갖는다.

[0306] 상기 양태 중 임의의 것에서, 항-TIGIT 항체는, 본원에서 상세히 기술된, 상이한 TIGIT 길항제, PD-1 축 결합 길항제, OX40 결합 효능제, 하나 이상의 추가 면역 공-억제제 수용체, 및/또는 추가 치료제, 예컨대 화학치료제를 감소하거나 억제하는 제제와 병용하여 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0307] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약물의 제조 또는 준비에서 본원에 기재된 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E)의 용도를 제공한다. 일 구현예에서, 약제는 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 것이다. 추가 구현예에서, 약제는, 비-소형 세포 폐암, 소형 세포 폐암, 신장 세포암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선암, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종 (mycoses fungoide), 메르켈 세포암 또는 혈액학적 악성종양을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 것이다. 따라서, 다양한 암이 치료될 수 있거나, 또는 이들의 진행이 지연될 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 유방암 (예를 들어, 3중-음성 유방암)을 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 개체는 췌장암 (예컨대, 췌관 선암종 (PDAC))을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 비-소세포 폐암을 갖는다. 비-소세포 폐암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현

예에서, 개체는 소세포 폐암을 갖는다. 소세포 폐암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 신장 세포 암을 갖는다. 신장 세포 암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 결장직장암을 갖는다. 결장직장암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 난소암을 갖는다. 난소암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 유방암을 갖는다. 유방암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 췌장암을 갖는다. 췌장암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 위 암종을 갖는다. 위 암종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 방광암을 갖는다. 방광암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 식도암을 갖는다. 식도암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 중피종을 갖는다. 중피종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 흑색종을 갖는다. 흑색종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 두경부암을 갖는다. 두경부암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 갑상선암을 갖는다. 갑상선암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 육종을 갖는다. 육종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 전립선암을 갖는다. 전립선암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 교모세포종을 갖는다. 교모세포종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 자궁경부암을 갖는다. 자궁경부암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 흉선 암종을 갖는다. 흉선 암종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 백혈병을 갖는다. 백혈병은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 림프종을 갖는다. 림프종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 골수종 (예를 들어, MM)을 갖는다. 골수종 (예컨대, MM)은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 균상식육종을 갖는다. 균상식육종은 초기이거나 말기일 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 메르켈 세포 암을 갖는다. 메르켈 세포암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 혈액 악성종양을 갖는다. 혈액 악성종양은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다.

[0308] 또 다른 양태에서, 본 발명은 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위한 약제의 제조에 있어서의, 본원에 기술된 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E)의 용도를 제공한다. 일부 구현예에서, 면역-관련 질환은 T 세포 기능이상 장애와 관련된다. 일부 구현예에서, 면역-관련 질환은 바이러스 감염이다. 특정 구현예에서, 바이러스 감염은 만성 바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 항원 자극에 대한 반응성 감소를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 T 세포 아네르기 (anergy) 또는 사이토카인을 분비하거나, 증식하거나, 또는 세포용해 활성을 수행하는 능력 감소를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, T 세포는 CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 미해결 (unresolved) 급성 감염, 만성 감염 및 중양 면역을 포함한다.

[0309] 또 다른 양태에서, 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극하는데 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 본원에 기술된 항-TIGIT 항체 (예컨대, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예컨대, 4.1D3.Q1E)가 제공된다. 일부 구현예에서, 면역 반응 또는 작용은 대상체에서 효과기 세포 (예를 들어, T 세포, 예를 들어, CD8⁺ 및/또는 CD4⁺ T 세포)를 활성화시키고/시키거나, 효과기 세포 집단을 증식시키고/시키거나 (증가시키고/시키거나) 표적 세포 (예를 들어, 표적 종양 세포)를 사멸시킴에 의해 증가되고/되거나, 증진되고/되거나, 자극된다. 일부 구현예에서, 개체에서 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 조합의 투여 전에 비해 증가되거나 증진된 프라이밍 (priming), 활성화, 증식, 사이토카인 방출, 및/또는 세포용해 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 T 세포의 수는 조합의 투여 전에 비해 상승된다. 일부 구현예에서, 활성화된 CD4 및/또는 CD8 T 세포의 수는 조합의 투여 전에 비해 상승된다. 일부 구현예에서, 활성화된 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 조합의 투여에 앞서에 상대적으로 CD4 및/또는 CD8 T 세포 및/또는 증진된 세포용해 활성을 생산하는 γ -IFN⁺를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 T 세포는 IFN- γ , TNF- α , 및 인터류킨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 사이토카인의 증가된 방출을 나타낸다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 T 세포는 효과기 기억 T 세포이다. 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 효과기 기억 T 세포는 CD4 및/또는 CD8 T 세포 및/또는 증진된 세포용해 활성을 생산하는 γ -IFN⁺를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 상기 CD4 및/또는 CD8 효과기 기억 T 세포는 CD44^{hi} CD62L^{hi}의 발현을 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 암은 증가된 수준의 T 세포 침윤을 갖는다.

[0310] 상기 양태 중 임의의 것에서, 상기 약제는, 본원에서 상세히 기술된, 상이한 TIGIT 길항제, PD-1 축 결합 길항

제, OX40 결합 효능제, 하나 이상의 추가 면역 공-억제성 수용체, 및/또는 추가 치료제, 예컨대 화학치료제를 감소하거나 억제하는 제제와 병용하여 사용하기 위하여 제형화된 것일 수 있다.

[0311] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법을 제공하며, 이는 상기 대상체에 본원에 기술된 항-TIGIT 항체 (예컨대, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예컨대, 4.1D3.Q1E)의 유효량을 투여하여, 이로써 상기 대상체에서 상기 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 암은 비-소형 세포 폐암, 소형 세포 폐암, 신장 세포암, 결장직장암, 난소암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 방광암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선암, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종 (mycoses fungoide), 메르켈 세포암 및 혈액학적 악성종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 따라서, 다양한 암이 치료될 수 있거나, 또는 이들의 진행이 지연될 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 유방암 (예를 들어, 3중-음성 유방암)을 가질 수 있다. 다른 구현예에서, 개체는 췌장암 (예컨대, 췌관 선암종 (PDAC))을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 비-소세포 폐암을 갖는다. 비-소세포 폐암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 소세포 폐암을 갖는다. 소세포 폐암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 신장 세포 암을 갖는다. 신장 세포 암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 결장직장암을 갖는다. 결장직장암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 난소암을 갖는다. 난소암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 유방암을 갖는다. 유방암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 췌장암을 갖는다. 췌장암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 위 암종을 갖는다. 위 암종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 방광암을 갖는다. 방광암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 식도암을 갖는다. 식도암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 중피종을 갖는다. 중피종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 흑색종을 갖는다. 흑색종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 두경부암을 갖는다. 두경부암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 갑상선암을 갖는다. 갑상선암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 육종을 갖는다. 육종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 전립선암을 갖는다. 전립선암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 교모세포종을 갖는다. 교모세포종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 자궁경부암을 갖는다. 자궁경부암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 흉선 암종을 갖는다. 흉선 암종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 백혈병을 갖는다. 백혈병은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 림프종을 갖는다. 림프종은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 골수종 (예를 들어, MM)을 갖는다. 골수종 (예컨대, MM)은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 균상식육종을 갖는다. 균상식육종은 초기이거나 말기일 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 메르켈 세포 암을 갖는다. 메르켈 세포 암은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 혈액 악성종양을 갖는다. 혈액 악성종양은 초기 단계 또는 말기 단계에 있을 수 있다.

[0312] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 방법을 제공하며, 이는 상기 대상체에 본원에 기술된 항-TIGIT 항체 (예컨대, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예컨대, 4.1D3.Q1E)의 유효량을 투여하여, 이로써 상기 대상체에서 상기 면역-관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역-관련 질환은 T 세포 기능이상 장애와 관련된다. 일부 구현예에서, 면역-관련 질환은 바이러스 감염이다. 특정 구현예에서, 바이러스 감염은 만성 바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 항원 자극에 대한 반응성 감소를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애 T 세포 아네르기 (anergy) 또는 사이토카인을 분비하거나, 증식하거나, 또는 세포*2*용해 활성을 수행하는 능력 감소를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 T 세포 고갈을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, T 세포는 CD4+ 및 CD8+ T 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포 기능이상 장애는 미해결 (unresolved) 급성 감염, 만성 감염 및 중앙 면역을 포함한다.

[0313] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극시키는 방법을 제공하며, 이는 상기 대상체에 본원에 기술된 항-TIGIT 항체 (예컨대, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예컨대, 4.1D3.Q1E)의 유효량을 투여하여, 이로써 상기 대상체에서 상기 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 반응 또는 작용은 대상체에서 효과기 세포 (예를 들어, T 세포, 예를 들어, CD8+ 및/또는 CD4+ T 세포)를 활성화시키고/시키거나, 효과기 세포 집단을 증식시키고/시키거나 (증가시키고/시키거나) 표적 세포 (예를 들어, 표적 종양 세포)를 사멸시킴에 의해 증가되고/되거나, 증진되

고/되거나, 자극된다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, 개체에서 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 조합의 투여 전에 비해 증가된 또는 증진된 프라이밍 (priming), 활성화, 증식, 사이토카인 방출 및/또는 세포용해 활성을 갖는다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 T 세포의 수는 조합의 투여 전에 비해 상승된다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, 활성화된 CD4 및/또는 CD8 T 세포의 수는 조합의 투여 전에 비해 상승된다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, 활성화된 CD4 및/또는 CD8 T 세포는 조합의 투여 전에 비해 γ -IFN⁺ 생산 CD4 및/또는 CD8 T 세포 및/또는 증진된 세포용해 활성을 특징으로 한다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 T 세포는 IFN- γ , TNF- α 및 인터루킨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 사이토카인의 증가된 방출을 나타낸다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 T 세포는 효과기 기억 T 세포이다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 효과기 기억 T 세포는 γ -IFN⁺ 생산 CD4 및/또는 CD8 T 세포 및/또는 증진된 세포용해 활성을 특징으로 한다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, CD4 및/또는 CD8 효과기 기억 T 세포는 CD44^고 CD62L^저의 발현을 갖는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, 암은 증가된 수준의 T 세포 침윤을 갖는다.

[0314] 상기 양태 중 임의의 것에서, 항-TIGIT 항체는, 본원에서 상세히 기술된, 상이한 TIGIT 길항제, PD-1 축 결합 길항제, OX40 결합 효능제, 하나 이상의 추가 면역 공-억제성 수용체, 및/또는 추가 치료제, 예컨대 화학치료제를 감소하거나 억제하는 제제와 병용하여 투여하기 위한 것일 수 있다.

[0315] 일부 구현예에서, 상이한 (제2) TIGIT 길항제는 소분자 억제제, 억제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 압타머, 억제 핵산, 및 억제 폴리펩티드와 같은 TIGIT 발현 및/또는 활성의 길항제일 수 있다. 일부 구현예에서, TIGIT 길항제는 상이한 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편 (예를 들어, 사용되는 본 발명의 항-TIGIT 항체에 의해 인지되는 에피토프와 비-중첩하거나 단지 부분적으로 중첩하는 TIGIT 상의 상이한 에피토프에 결합하는 하나)이다. 일부 구현예에서, TIGIT 길항제는 안티센스 폴리뉴클레오티드, 저해성 RNA, 촉매적 RNA, 및 RNA-DNA 키메라로 이루어진 군으로부터 선택된 억제성 핵산이다.

[0316] 일부 구현예에서, TIGIT 길항제는 CD226 발현 및/또는 활성을 조절하는 제제일 수 있다. 예를 들어, CD226 발현 및/또는 CD226 발현 및/또는 활성을 증가시키고/시키거나 자극할 수 있는 활성을 조절하고/하거나; CD226과 PVR, PVRL2, 및/또는 PVRL3의 상호작용을 증가시키고/시키거나 자극하고; PVR, PVRL2, 및/또는 PVRL3으로 CD226 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 증가시키고/시키거나 자극하는 제제. 본원에 사용된 바와 같은 CD226 발현 및/또는 활성을 증가시키고/시키거나 자극할 수 있는 제제는 제한 없이 CD226 발현 및/또는 활성을 증가시키고/시키거나 자극하는 제제를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, CD226과 PVR, PVRL2, 및/또는 PVRL3과의 상호작용을 증가시키고/시키거나 자극할 수 있는 제제는, 비제한적으로, CD226과 PVR, PVRL2, 및/또는 PVRL3과의 상호작용을 증가시키고/시키거나 자극하는 제제를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, PVR, PVRL2, 및/또는 PVRL3에 대한 CD226 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 증가시키고/시키거나 자극할 수 있는 제제는, 비제한적으로, PVR, PVRL2, 및/또는 PVRL3에 대한 CD226 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 증가시키고/시키거나 자극하는 제제를 포함한다.

[0317] 일부 구현예에서, CD226 발현 및/또는 활성을 조절하는 제제는 CD226과 TIGIT와의 상호작용을 억제하고/거나 차단하는 제제, PVR 발현 및/또는 활성의 길항제, TIGIT와 PVR과의 상호작용을 억제하고/거나 차단하는 제제, TIGIT와 PVRL2와의 상호작용을 억제하고/거나 차단하는 제제, TIGIT와 PVRL3과의 상호작용을 억제하고/거나 차단하는 제제, PVR에 대한 TIGIT 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 억제하고/거나 차단하는 제제, PVRL2에 대한 TIGIT 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 억제하고/거나 차단하는 제제, PVRL3에 대한 TIGIT 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 억제하고/거나 차단하는 제제, 및 이의 조합으로부터 선택된다.

[0318] 일부 구현예에서, CD226과 TIGIT와의 상호작용을 억제하고/거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 압타머, 억제 핵산, 및 억제 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, CD226과 TIGIT의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 항-TIGIT 항체 또는 이의 항원-결합 단편 (예를 들어, 사용되는 본 발명의 항-TIGIT 항체에 의해 인지되는 에피토프와 비-중첩하거나 단지 부분적으로 중첩하는 TIGIT 상의 상이한 에피토프에 결합하는 하나)이다. 일부 구현예에서, CD226과 TIGIT의 상호작용을 억제하고/하거나 차단하는 제제는 안티센스 폴리뉴클레오티드, 간섭 RNA, 촉매 RNA, 및 RNA-DNA 키메라로부터 선택되는 억제성 핵산이다.

[0319] 일부 구현예에서, PVR 발현 및/또는 활성의 길항제는 소분자 억제제, 억제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 압타머, 억제 핵산, 및 억제 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, PVR 발현 및/또는 활성의 길항제는 소분자 억제제, 억제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 압타머, 억제 핵산, 및 억제 폴리펩티드로부터 선택된다.

- [0320] 일부 구현예에서, TIGIT와 PVR과의 상호작용을 억제하고/거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 압타머, 억제 핵산, 및 억제 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, TIGIT와 PVR과의 상호작용을 억제하고/거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 압타머, 억제 핵산, 및 억제 폴리펩티드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, TIGIT와 PVRL2와의 상호작용을 억제하고/거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 압타머, 억제 핵산, 및 억제 폴리펩티드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, TIGIT와 PVRL3과의 상호작용을 억제하고/거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 압타머, 억제 핵산, 및 억제 폴리펩티드로부터 선택된다.
- [0321] 일부 구현예에서, PVR에 대한 TIGIT 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 억제하고/거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 압타머, 억제 핵산, 및 억제 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, PVR에 대한 TIGIT 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 억제하고/거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 압타머, 억제 핵산, 및 억제 폴리펩티드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PVRL2에 대한 TIGIT 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 억제하고/거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 압타머, 억제 핵산, 및 억제 폴리펩티드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PVRL3에 대한 TIGIT 결합에 의해 매개되는 세포내 신호전달을 억제하고/거나 차단하는 제제는 소분자 억제제, 억제 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 압타머, 억제 핵산, 및 억제 폴리펩티드로부터 선택된다.
- [0322] 본 발명의 항-TIGIT 항체와 조합하여 사용될 수 있는 다른 TIGIT 길항제는 이의 전문이 본원에 참조로 인용된 WO 2009/126688에 기재된 항-TIGIT 항체 및 상기 항체를 함유하는 조성물을 포함한다.
- [0323] 일부 경우에, 본원에 제공된 방법은 본 발명의 항-TIGIT 항체 (및 임의로 하나 이상의 추가의 제제, 예를 들어, 제2 상이한 TIGIT 길항제, OX40 결합 효능제, 화학치료제 등) 전, 이어서 또는 동시에 유효량의 PD-1 축 결합 길항제의 투여를 포함한다. PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0324] 상기 양태 중 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 이의 리간드 결합 상대로의 PD-1 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-L1으로의 PD-1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-L2로의 PD-1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-L1 및 PD-L2 둘 모두로의 PD-1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항체이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: MDX 1106 (니볼루맵), MK-3475 (켄브로리주맵), CT-011 (피딜리주맵), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810, 및 BGB-108.
- [0325] 상기 양태 중 기타 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제이다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-1으로의 PD-L1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 B7-1으로의 PD-L1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-1 및 B7-1 둘 모두로의 PD-L1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: MPDL3280A (아테조리주맵), YW243.55.S70, MDX-1105, MEDI4736 (두르발루맵), 및 MSB0010718C (아벨루맵).
- [0326] 상기 양태 중 기타 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제는 PD-L2 결합 길항제이다. 일부 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 항체이다. 일부 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 면역결합체이다.
- [0327] 일반적인 경우에서, 인간에게 투여된 PD-1 축 결합 길항제 (예컨대, 항-PD-L1 항체)의 치료적 유효량은, 1회 이상의 투여에 의해 환자 체중당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg의 범위일 것이다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 길항제 (예컨대, 항-PD-L1 항체)는, 예를 들어, 매일 하기의 용량으로 투여된다: 약 0.01 내지 약 45 mg/kg, 약 0.01 내지 약 40 mg/kg, 약 0.01 내지 약 35 mg/kg, 약 0.01 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg, 약 0.01 내지 약 20 mg/kg, 약 0.01 내지 약 15 mg/kg, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 0.01 내지 약 1 mg/kg. 일부 구현예에서, 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체)는 15 mg/kg으로 투여된다. 그러나, 다른 투여량 레지멘이 유용할 수 있다. 일 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예컨대, 항-PD-L1 항체)는 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 약 1000 mg, 약 1100 mg, 약 1200 mg, 약 1300 mg, 약 1400 mg, 또는 약 1500 mg의 용량으로 인간에게 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예컨대, 항-PD-L1 항체)는 2주마다 약 800 mg 내지 약 850 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1 축 결합 길항제 (예컨대, 항-PD-L1 항체)는 매 2주마다 약 840 mg의 용량으로 투여된다. 투여는 단회 용량 또는 다중 용량(예를 들면, 2 또는 3회 용량)으로, 예컨대 주입(infusion)으로 투여될 수 있다. 병용 치료 중 투여된 항체의 투여는, 단일 치료와 비교하여, 감소될 수 있다.

일부 구현예에서, 예를 들어, 개체에서 국소적 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하거나 이의 진행을 지연하기 위한 방법은 치료 주기를 포함하는 투여 레지멘을 포함하며, 여기서 상기 개체는 각 주기의 제1일 및 제15일에, 약 840 mg의 용량으로 인간 PD-1 측 결합 길항제 (예컨대, 항-PD-L1 항체)를 투여받고, 여기서 각 주기는 28일이다 (즉, 각 주기는 매 28일 마다 반복됨). 이 치료법의 과정은 통상적인 기술에 의해 용이하게 관찰된다.

[0328] 일부 구현예에서, OX40 결합 효능제는, 예를 들면, OX40 효능제 항체 (예를 들면, 항-인간 OX40 효능제 항체), OX40L 효능제 단편, OX40 올리고머성 수용체, 및 OX40 면역접합체를 포함한다.

[0329] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 인간 OX40 (예컨대, CD4+ 효과기 T 세포, CD8+ T 세포, 및/또는 Treg 세포)을, 예를 들어, ADCC 및/또는 식세포작용에 의하여, 발현시키는 세포를 고갈시킨다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 약 1 nM 이하 (예컨대, 약 0.5 nM 이하, 예컨대, 약 0.45 nM 이하, 예컨대, 약 0.4 nM 이하, 예컨대, 약 0.3 nM 이하)의 친화도로 인간 OX40에 결합한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체의 결합 친화성은 방사면역검정을 사용하여 계측된다.

[0330] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 인간 OX40 및 시노물구스 OX40에 결합한다. 추가 구현예에서, 인간 OX40 및 시노물구스 OX40으로의 결합은 FACS 검정을 사용하여 계측된다. 일부 구현예에서, 인간 OX40으로의 결합은 약 1 $\mu\text{g/ml}$ 이하 (예를 들어, 약 0.7 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예를 들어, 약 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예를 들어, 약 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예를 들어, 약 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예를 들어, 약 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예를 들어, 약 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 이하)의 EC50을 갖는다. 일부 구현예에서, 사이노물구스 OX40에 대한 결합은 3 $\mu\text{g/ml}$ 이하 (예컨대, 약 2 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예컨대, 약 1.7 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예컨대, 약 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예컨대, 약 1.4 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예컨대, 약 1.3 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예컨대, 약 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예컨대, 약 1.1 $\mu\text{g/ml}$ 이하, 예컨대, 약 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 이하)의 EC50을 갖는다.

[0331] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 OX40 효능제 항체로 치료 전에 증식 및/또는 사이토카인 생산에 비교하여 CD4+ 효과기 T 세포 증식을 증가하고 및/또는 CD4+ 효과기 T 세포에 의해 사이토카인 생산을 증가한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IFN- γ 이다.

[0332] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 기억 T 세포 증식을 증가시키고/시키거나, 기억 세포에 의한 사이토카인 생산을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IFN- γ 이다.

[0333] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 효과기 T 세포 작용의 Treg 억제작용을 억제한다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포 작용은 효과기 T 세포 증식 및/또는 사이토카인 생산이다. 일부 구현예에서, 효과기 T 세포는 CD4+ 효과기 T 세포이다.

[0334] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 OX40을 발현하는 표적 세포에서 OX40 신호 형질도입을 증가시킨다. 일부 구현예에서, OX40 신호 형질도입은 NF κ B 다운스트림 신호전달의 모니터링에 의해 검출된다.

[0335] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 40 °C에서 1 내지 4주, 예를 들어, 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 처리 후 무변성이다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 2주 동안 40° C에서 처리 후 무변성이다.

[0336] 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, 인간 효과기 세포에 대한 결합을 제거하는 돌연변이를 포함하는 변이체 IgG1 Fc 폴리펩티드를 포함하는 OX40 효능제 항체는 천연 서열 IgG1 Fc 부분을 포함하는 OX40 효능제 항체에 비해 감쇠된 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 DANA 돌연변이를 포함하는 변이체 Fc 부분을 포함한다.

[0337] 일부 구현예에서, 항체 가교-결합이 항-인간 OX40 길항제 항체 기능에 필요하다.

[0338] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: (i) 서열 번호: 278, 279 또는 280의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열 번호: 281, 282, 283, 284, 285 또는 286의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 287, 288, 또는 289로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; 및 (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: (i) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (iii) 서열 번호: 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 또는 299의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 예를 들어, 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 292로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서

열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 297로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 번호: 298로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0339] 기타 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 300-325 중 임의의 것의 아미노산 서열에 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 VH 서열. 예를 들어, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 300의 아미노산 서열에 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 VH 서열 (예컨대, 서열 번호: 300에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환되고, 삽입되고/거나 결실된다). 따라서, 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함하는 VH를 포함한다: (a) 서열 번호: 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (b) 서열 번호: 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 서열 번호: 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3.

[0340] 기타 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 326-351 중 임의의 것의 아미노산 서열에 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 VL 서열. 예를 들어, OX40 효능제 항체는 서열 번호: 326의 아미노산 서열과 적어도 90 % 서열 동일성을 갖는 VL을 포함한다 (예컨대, 서열 번호: 326에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환되고, 삽입되고/거나 결실된다). 따라서, 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함하는 VL을 포함한다: (a) 서열 번호: 290의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 291의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 292의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0341] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 300의 VH 서열; (b) 서열 번호: 326의 VL 서열; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 서열 및 (b)에서와 같은 VL 서열.

[0342] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 319의 VH 서열; (b) 서열 번호: 345의 VL 서열; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 서열 및 (b)에서와 같은 VL 서열.

[0343] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 하기를 포함한다: (a) 서열 번호: 320의 VH 서열; (b) 서열 번호: 346의 VL 서열; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 서열 및 (b)에서와 같은 VL 서열.

[0344] 또한 구체적으로, OX40 효능제 항체, 예를 들어, 하기에 기재된 항-OX40 항체와 동일하거나 실질적으로 동일한 HVR 서열 및/또는 VH 및 VL 서열을 공유하는 항체가 고려된다: 미국 특허 제7,550,140호 및 국제 공보 번호 WO 2014/148895 및 WO 2013/038191 (이의 전문이 본원에 참고로 포함됨).

[0345] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 L106 BD (Pharmingen Product # 340420)이다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 L106 (BD Pharmingen Product # 340420)의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 L106 (BD Pharmingen 제품 # 340420)의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0346] 일부 구현예에서 OX40 효능제 항체는 ACT35 (Santa Cruz Biotechnology, Catalog # 20073)이다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 ACT35 (Santa Cruz Biotechnology, Catalog # 20073)의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 ACT35 (Santa Cruz Biotechnology, 카탈로그 # 20073)의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0347] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 MEDI6469이다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 MEDI6469의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 추가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 MEDI6469의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0348] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 MEDI0562이다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 MEDI0562의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 추가변성 영역 (HVR) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 항체 MEDI0562의 중쇄 가변 영역 서열 및/또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다.

[0349] 일부 구현예에서, OX40 효능제 항체는 상기 제시된 임의의 하나의 OX40 효능제 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 효능제 항체이다.

[0350] 상기 구현예 중 임의의 것에서, OX40 효능제 항체는 전장 항체 (예컨대, IgG1 항체) 또는 항체 단편일 수 있다.

- [0351] 본원에서 기재된 방법에 유용한 OX40 효능제는 결코 항체에 국한되도록 의도되지 않는다. 비-항체 OX40 효능제는 본 분야에 잘 알려져 있고 고려된다.
- [0352] 상기 기재된 바와 같이, (또한 CD134L로서 공지된) OX40L은 OX40에 대한 리간드로서 작용한다. 이와 같이, OX40L의 일부 또는 전부를 나타내는 효능제는 OX40 효능제로서 작용할 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함할 수 있다. OX40L의 세포외 도메인의 예는 OX40-결합 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함하는 OX40L의 가용성 형태일 수 있지만 단백질의 다른, 불용성 도메인, 예를 들면, 막투과성 도메인이 결합한다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 OX40L을 결합시킬 수 있는 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함하는 가용성 단백질이다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는, 예를 들면, 그의 유효성, 반감기, 또는 다른 원하는 특징을 증가시키기 위해 또 다른 단백질 도메인에 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 면역글로불린 Fc 도메인에 연결된 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함할 수 있다.
- [0353] 일부 구현예에서, OX40 효능제는 올리고머성 또는 다량체 분자일 수 있다. 예를 들어, OX40 효능제는 단백질을 올리고머화시키는 하나 이상의 도메인 (예를 들면, 류신 지퍼 도메인)을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 하나 이상의 류신 지퍼 도메인에 연결된 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함할 수 있다.
- [0354] 일부 구현예에서, OX40 효능제는 유럽 특허 번호 EP0672141 B1에 기재된 OX40 효능제의 임의의 하나일 수 있다.
- [0355] 일부 구현예에서, OX40 효능제는 삼량체 OX40L 융합 단백질일 수 있다. 예를 들어, OX40 효능제는 (제한 없이 이소류신 지퍼 도메인을 포함한) 면역글로불린 Fc 도메인 및 삼량체화 도메인에 연결된 OX40L의 하나 이상의 세포외 도메인을 포함할 수 있다.
- [0356] 일부 구현예에서, OX40 효능제는 국제 공보 번호 WO2006/121810에 기재된 OX40 효능제, 예컨대 OX40 면역접합체 중 임의의 하나일 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 면역접합체는 삼량체 OX40-Fc 단백질일 수 있다. 일부 구현예에서, OX40 효능제는 MEDI6383이다.
- [0357] 상기 주지된 그러한 조합 치료요법은 조합된 투여를 포함하고, 이에 의해 항-TIGIT 항체 및 하나 이상의 제제 (예를 들어, PD-1 축 결합 길항제, OX40 결합 효능제, 하나 이상의 추가의 면역 공-억제성 수용체를 감소시키거나 억제하는 제제, 및/또는 추가의 치료제)는 동일하거나 별도의 제형 및 별도의 투여에 포함되고, 이에 의해 본 발명의 항-TIGIT 항체의 투여는 하나 이상의 제제 (예를 들어, PD-1 축 결합 길항제, OX40 결합 효능제, 하나 이상의 추가의 면역 공-억제성 수용체를 감소시키거나 억제하는 제제 및/또는 추가의 치료제)의 투여 전, 투여와 동시에 및/또는 투여 후 수행할 수 있다. 일 구현예에서, 항-TIGIT 항체의 투여 및 상기 제제 중 하나 이상의 투여는 약 1달 내, 또는 약 1주, 2주 또는 3주 내, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일 내에 발생한다. 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E)는 또한 방사선 치료요법과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0358] 본 발명의 항-TIGIT 항체 (및/또는 임의의 추가의 치료제)는 비경구, 폐내 및 비강내 및 경우에 따라 국소 치료를 위해, 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 피하 투여로 투여된다. 일부 구현예에서, 피하 주사에 의해 투여된 항-TIGIT 항체는 정맥내 주입으로 투여된 동일한 항-TIGIT 항체보다 환자에서 독성이 적은 반응을 나타낸다. 투약은, 투여가 잠시 또는 만성인지를 부분적으로 의존하여, 임의의 적합한 경로, 예를 들면, 주사로, 예컨대 정맥내 또는 피하 주사로 될 수 있다. 이로써 제한되는 것은 아니지만, 다양한 시점에 걸친 단일 또는 다중 투여, 볼루스 투여 및 펄스 주입을 포함한 다양한 투약 스케줄이 본원에서 시도된다.
- [0359] 본 발명의 항-TIGIT 항체는 양호한 의학적 실행과 일관된 방식으로 제형화, 투약 및 투여된다. 본 맥락에서 고려되는 인자는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개별적인 환자의 임상 조건, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및 의사에 공지된 다른 인자를 포함한다. 항체는 문제의 장애를 예방 또는 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 또는 그 초과 제제와 임의로 제형화될 필요는 없지만, 제형화된다. 상기 다른 제제의 유효량은 제형 중에 존재하는 항체의 양, 장애의 유형 또는 치료 및 상기 논의된 다른 인자들에 좌우된다. 이들은 일반적으로 본원에 기재된 바와 동일한 용량으로 및 투여 경로로, 또는 본원에 기재된 용량의 약 1 내지 99%, 또는 적절하다고 경험적/임상적으로 결정된 임의 용량으로 및 임의 경로에 의해 사용된다.
- [0360] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E)의 적당한 용량은 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 제제 (예를 들어, PD-1 축 결합 길항제, OX40 결합 효능제, 하나 이상의 추가의 면역 공-억제성 수용체를 감소시키거나 억제하는 제제, 및/또는 추가의 치료

제)와 조합되어 사용되는 경우 치료될 질환의 유형, 사용되는 항체의 유형, 질환의 중증도 및 과정, 항체가 예방적 또는 치료적 목적을 위해 투여되는지의 여부, 이전의 치료요법, 환자의 임상적 병력 및 항체에 대한 반응 및 담당의의 판단에 의존한다. 상기 항체는 1회 또는 일련의 치료에 걸쳐 상기 환자에게 적절히 투여된다.

[0361] 일반적인 경우에서, 인간에게 투여된 항-TIGIT 항체의 치료적 유효량은, 1회 이상의 투여에 의해 환자 체중당 약 0.01 내지 약 100 mg/kg의 범위일 것이다. 일부 구현예에서, 사용된 항체는, 예를 들어, 매일 하기로 투여된다: 약 0.01 내지 약 45 mg/kg, 약 0.01 내지 약 40 mg/kg, 약 0.01 내지 약 35 mg/kg, 약 0.01 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg, 약 0.01 내지 약 20 mg/kg, 약 0.01 내지 약 15 mg/kg, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg, 또는 약 0.01 내지 약 1 mg/kg. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 항-TIGIT 항체는 21-일 주기의 1일에 약 100mg, 약 200mg, 약 300mg, 약 400mg, 약 500mg, 약 600mg, 약 700mg, 약 800mg, 약 900mg, 약 1000mg, 약 1100mg, 약 1200mg, 약 1300mg 또는 약 1400mg의 용량으로 인간에게 투여된다. 투여는 단회 용량 또는 다중 용량(예를 들면, 2 또는 3회 용량)으로, 예컨대 주입(infusion)으로 투여될 수 있다. 상태에 따라 며칠 또는 그 이상에 걸친 반복 투여를 위해, 치료는 일반적으로 원하는 질환 증상의 억제가 일어날 때까지 유지한다. 항체의 하나의 예시적 투여량은 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 범위이다. 따라서, 약 0.5 mg/kg, 2.0 mg/kg, 4.0 mg/kg, 또는 10 mg/kg 중 하나 이상의 용량(또는 이들의 임의의 조합)이 환자에게 투여될 수 있다. 상기 용량은 간헐적으로, 예를 들어, 매주마다 또는 3주마다 투여될 수 있다 (예컨대, 따라서 환자가 약 2 회 내지 약 20 회, 또는 예컨대 약 6 회 용량의 항-TIGIT 항체를 투여받는다). 최초의 더 많은 부하 용량에 이어, 하나 이상의 더 적은 용량이 투여될 수 있다. 이 치료법의 과정은 통상적인 기술 및 분석법으로 용이하게 모니터링할 수 있다.

[0362] 일부 구현예에서, 본 방법은 추가의 요법을 더 포함할 수 있다. 본 추가의 요법은 방사선 요법, 수술, 화학요법, 유전자 요법, DNA 요법, 바이러스 요법, RNA 요법, 면역요법, 골수 이식, 나노요법, 단클론성 항체 요법, 또는 전술한 것의 조합일 수 있다. 추가 요법은 보조 또는 선행보조(neoadjuvant) 요법의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 추가의 요법은 소분자 효소 억제제 또는 항-전이성 체제의 투여이다. 일부 구현예에서, 추가의 요법은 부작용 제한 제제 (예컨대, 치료 부작용의 발생 및/또는 중증도를 경감하도록 의도된 제제, 예컨대 항-어지럼증 제제 등)의 투여이다. 일부 구현예에서, 추가의 요법은 방사선 요법이다. 일부 구현예에서, 추가의 요법은 수술이다. 일부 구현예에서, 본 추가의 요법은 방사선 요법 및 수술의 조합이다. 일부 구현예에서, 본 추가의 요법은 감마 조사이다. 일부 구현예에서, 본 추가의 요법은 상기 기재된 치료제 중 하나 이상의 개별의 투여일 수 있다.

[0363] IX. 제조물품

[0364] 본 발명의 또 다른 양태에서, 전술한 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 물질을 내포하는 제조 물품이 제시된다. 제조 물품은 용기 및 그 용기에 또는 관련된 표지 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적절한 용기에는 예로서, 병, 바이알, 주사기, IV 용액 백 등이 포함된다. 상기 용기는 다양한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 그것만으로 있거나 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 효과적인 또 다른 조성물과 조합되고 그리고 멸균된 접근 포트를 가질 수 있는 조성물을 수용한다 (예를 들면 용기는 피하 주사 바늘에 의해 뚫을 수 있는 스톱퍼를 갖춘 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 상기 조성물 중 적어도 하나의 활성제는 본 발명의 항-TIGIT 항체이다. 표지 또는 패키지 삽입물은 조성물이 선택되는 병태의 치료에 사용됨을 도시한다. 게다가, 제조 물품은 (a) 그 내부에 함유된 조성물을 갖는 제1 용기 (여기서 상기 조성물은 본 발명의 항체를 포함한다); 및 (b) 그 내부에 함유된 조성물을 갖는 제2 용기 (여기서 상기 조성물은 추가 세포독성 또는 달리 치료제를 포함한다)를 포함할 수 있다. 본 발명의 이러한 구현예에서 제품은 조성물이 특정 병태를 치료하는데 사용될 수 있음을 나타내는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로, 또는 부가적으로, 제조물품은 약제학적으로 허용가능한 완충제, 예컨대 정균 주사용수 (BWF1), 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 (또는 제3) 용기를 추가로 포함할 수 있다. 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 및 주사기를 포함하여, 상업적 및 사용자 관점으로부터 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0365] 일 구현예에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E), 및 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키거나 면역 관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-TIGIT 항체를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트가 제공된다. 관련 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E), PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제 및 PD-L2 결합 길항제), 및 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키거나 면역 관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-TIGIT 항체를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 특징으로 한다. 관련 구현예에서, 본

발명은 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E), OX40 결합 효능제 (예컨대, OX40 효능제 항체, OX40L 효능제 단편, OX40 올리고머 수용체, 및 OX40 면역접합체), 및 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키거나 면역 관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-TIGIT 항체를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 특징으로 한다. 관련 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E), PD-1 축 결합 길항제 (예컨대, PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제), OX40 결합 효능제 (예컨대, OX40 효능제 항체, OX40L 효능제 단편, OX40 올리고머 수용체, 및 OX40 면역접합체), 및 대상체에서 암을 치료하거나 이의 진행을 지연시키거나 면역 관련 질환을 치료하거나 이의 진행을 지연시키기 위해 항-TIGIT 항체를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 특징으로 한다. 임의의 상기 구현예에서, 대상체는 예를 들어, 인간일 수 있다. 구체적으로 본원에 기재된 임의의 항-TIGIT 항체, OX40 결합 효능제 및 PD-1 축 결합 길항제가 키트에 포함될 수 있는 것으로 고려된다.

[0366] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E) 및 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가시키거나, 증진시키거나, 자극하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트가 제공된다. 관련 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E), PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제 및 PD-L2 결합 길항제), 및 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 특징으로 한다. 관련 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E), OX40 결합 효능제 (예컨대, OX40 효능제 항체, OX40L 효능제 단편, OX40 올리고머 수용체, 및 OX40 면역접합체), 및 대상체에서 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극시키기 위한 항-TIGIT 항체를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 특징으로 한다. 관련 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 항-TIGIT 항체 (예를 들어, 4.1D3 또는 이의 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E), PD-1 축 결합 길항제 (예컨대, PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제), OX40 결합 효능제 (예컨대, OX40 효능제 항체, OX40L 효능제 단편, OX40 올리고머 수용체, 및 OX40 면역접합체), 및 대상체에 면역 반응 또는 작용을 증가, 증진, 또는 자극시키기 위하여 항-TIGIT 항체를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 특징으로 한다. 임의의 상기 구현예에서, 대상체는 예를 들어, 인간일 수 있다. 구체적으로 본원에 기재된 임의의 항-TIGIT 항체, OX40 결합 효능제 및 PD-1 축 결합 길항제가 키트에 포함될 수 있는 것으로 고려된다.

[0367] 실시예

[0368] 본 발명은 예시의 방식으로 제공되며 제한적으로 의도되지 않는 하기의 실시예를 참고하여 더 잘 이해될 수 있다.

[0369] 실시예 1. 항-TIGIT 항체의 생성

[0370] 스프라그 돌리 랫트 또는 OMT 유전자전이 랫트 (Open Monoclonal Technology, Palo Alto, CA)는 완전한 프론트 보조제 (BD, Franklin Lakes, NJ)와 혼합된 50 μ g의 인간 TIGIT 단백질 (Genentech, Inc.) 및 50 μ g의 시노물 구스 원숭이 (cyno)의 피하 초기 용량에 이어서, 2주 마다 피하 및 복강내 다중 부위에 PBS 중 희석된 25 μ g의 인간 TIGIT 단백질 및 25 μ g의 시노물구스 TIGIT 단백질로 동시 면역화시켰다.

[0371] 마지막 면역화 후 3일째에 다중 림프절을 수거하였다. 이들 랫트로부터의 B 세포는 랫트 비-B 세포 (BD; eBioscience, San Diego, CA)를 표적화하는 비오틴화 항체 및 스트렙타비딘-피복된 자기 비드 (Miltenyi, San Diego, CA)와 함께 음성 선택을 사용하여 농축되었다. 수득한 B 세포 집단은 전기융합 (Harvard Apparatus, Holliston, MA)을 통해 P3X63-Ag8U.1 마우스 골수종 세포 (American Type Culture Collection, Rockville, MD)와 융합시켰다. 융합된 세포는 항-랫 IgG-FITC (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)를 갖는 반-고체 배지 D (StemCell Technologies) 중에 재현탁하고 옴니웰 (Omniwell) 트레이 (Thermo Fisher Scientific, Rochester, NY) 상으로 플레이팅하기 전 37 °C, 7 % CO₂ 에서 밤새 배지 C (StemCell Technologies, Vancouver, BC, Canada)에서 배양하였다. 분주 후 7일째에, 형광 콜로니가 선택되고 Clonepix FL (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)을 사용하여 배지 E (StemCell Technologies)를 함유하는 96웰-배양 플레이트 (BD)로 이전시켰다. 상등액은 콜로니 피킹 후 7일째 인간 TIGIT 단백질에 대한 ELISA에 의해 스크리닝하였다. 384-웰 플레이트 (Greiner MicroLon, Greiner Bio-One, Monroe, NC)는 0.05 M 탄산나트륨 완충액, pH 9.6 중에 희석된 1 μ g/ml의 단백질로 피복시키고 4 °C에서 밤새 항온처리하였다. 이어서 웰은 실온에서 1시간 동안 0.5 % BSA 및 0.5 % Tween-20을 함유하는 100 μ l의 PBS로 차단시켰다. 세척 후, 상등액 및/또는 혈청은 50 μ l로 첨가하고 실

온에서 30분 동안 진탕하였다. 특이적 항체의 검출을 위해, 서양고추냉이 퍼옥시다제-접합된 항-래트 IgG 항체 (Bethyl Laboratories, Montgomery, TX)는 0.5 % BSA 및 0.5 % Tween-20을 함유하는 PBS 중에서 최적화된 농도로 희석시키고 세척 후 웰당 50 μ l로 첨가하고, 플레이트는 실온에서 30분 동안 진탕시켰다. 플레이트는 0.05 % Tween-20을 함유하는 100 μ l의 PBS로 3회 세척하였다. 50 μ l의 TMB 기질 (BioFX, Owings Mills, MD)을 첨가하고 플레이트는 실온에서 5분 동안 항온처리함에 이어서 50 μ l의 스톱 용액 (BioFX)을 첨가함에 이어서 630 nm에서 판독하였다. 인간 TIGIT-결합 하이브리도마 세포주는 2 내지 4일 동안 증식시키고 배양하고 이어서 인간 TIGIT, 시노물구스 TIGIT, 및 마우스 TIGIT 단백질 (Genentech, Inc.)에 대한 ELISA에 의해 스크리닝하였다. 인간 및 시노물구스 교차-반응성 세포주로부터의 상등액을 수거하고 단백질 G (단백질 G 세포로스 4 신속 흐름, GE Healthcare, Pittsburgh, PA)에 의해 정제하였다. 대략적으로 500개 클론을 스크리닝하였다. 스크리닝으로부터, 클론 4.1D3, 7.4A3, 및 4.1A4는 OMT 랫트의 면역화로부터 동정하고, 클론 1.6B2, 1.10A5, 1.7E7, 및 1.15C8은 스프라그 돌리 랫트의 면역화로부터 동정하였다.

[0372] 실시예 2. 항-TIGIT 항체의 최적화

[0373] A. OMT 랫트-유래된 항-TIGIT 인간 단클론성 항체 연마

[0374] 클론 4.1A4, 4.1D3, 및 7.4A3 (또한 각각 1A4, 1D3, 및 4A3로서 언급됨)에 대한 원치않는 피로글루타메이트 형성을 예방하고 클론 4.1A4 및 7.4A3에 대한 쌍을 형성하지 않은 시스테인 잔기들의 문제점을 해결하기 위해, 하기의 최적화된 항-TIGIT 항체 변이체를 생성하였다: 4.1A4.C96S.Q1E, 4.1A4.C96Y.Q1E, 4.1D3.Q1E, 7.4A3.C96S.Q1E, 및 7.4A3.C96Y.Q1E (또한 각각 1A4.C96S.Q1E, 1A4.C96Y.Q1E, 1D3.Q1E, 4A3.C96S.Q1E, 및 4A3.C96Y.Q1E로서 언급됨). 하기 표 2에 기재된 바와 같이, 인간 및 시노물구스 원숭이 (cyno) TIGIT에 대한 이들 5개의 최적화된 변이체의 친화성은 이어서 표면 플라즈몬 공명 (SRP) (BIAcore™ 분석)에 의해 결정하고 이들 각각의 모 클론과 비교하였다.

[0375] 간략하게, 시리즈 S CM5 바이오센서 칩은 공급업체 (GE Healthcare Biosciences, Piscataway, NJ) 설명서에 따라 *N*-에틸-*N'*-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC) 및 *N*-하이드록시숙신인이미드 (NHS) 시약으로 활성화시키고 인간 항체 포획 키트는 각각의 유동 세포 상에 대략적으로 10,000 반응 유닛 (RU)를 성취하기 위해 염소 항-인간 Fc IgG를 커플링시킴에 이어서 미반응된 그룹을 1 M 에탄올아민으로 차단시키는데 적용하였다.

[0376] 역학적 측정을 위해, 각각의 클론은 대략적으로 250 RU를 성취하기 위해 포획하고 TIGIT 항원의 5-배 연속 희석물 (1.23 nM 내지 300 nM)을 25 °C에서 HBS-P 완충액 (0.01 M HEPES pH 7.4, 0.15 M NaCl, 0.005 % 계면활성제 P20) 중에서 주사하고 (유속: 30 μ l/분) 주사 사이에 어떠한 재생도 없다. 센서그램을 기록하고 참조 세포 신호의 공제 후 BIAcore™ T200 평가 소프트웨어 (버전 2.0)에 의해 평가하였다. 결합 속도 (k_{on}) 및 해리 속도 (k_{off})가 샘플 일-대-일 랑뮤어 결합 모델을 사용하여 산출되었다. 평형 해리 상수(K_D)는 k_{off}/k_{on} 비율로서 산출되었다.

표 2

인간 및 시노물구스 TIGIT에 대한 OMT 랫트-유래된 1A4, 1D3, 및 4A3 항체 변이체의 BIAcore™ 친화성 측정						
xTIGIT mAbs	인간 TIGIT			시노물구스 TIGIT		
	Kon ($10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	Koff (10^{-4} s^{-1})	KD (nM)	Kon ($10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	Koff (10^{-4} s^{-1})	KD (nM)
1A4	3.42	12.2	3.57	2.66	6.43	2.42
1A4.C96S.Q1E	12.5	367.9	29.4	13.4	169.1	12.6
1A4.C96Y.Q1E	—	—	>100	—	—	>100
1D3	38.4	16.4	0.43	6.21	20.7	3.33
1D3.Q1E	17.2	9.7	0.56	4.78	15.4	3.22
4A3	3.02	10.4	3.44	3.34	6.99	2.09
4A3.C96S.Q1E	2.88	8.56	2.97	2.76	5.56	2.01
4A3.C96Y.Q1E	3.72	364.7	98.0	3.95	140.5	35.6

[0378] 클론 4.1A4.C96S.Q1E, 7.4A3.C96S.Q1E, 및 4.1D3.Q1E는 모 클론과 비교함에 의해 인간 및 시노물구스 TIGIT 둘다에 대해 유사하고 허용 가능한 결합 친화성을 갖는 최종 분자로서 고려되었다. 추가의 BIAcore™ 분석은 특히

4.1D3.Q1E 클론이 낮은 나노몰의 친화성으로 토끼 TIGIT와 교차 반응하고 결합할 수 있음을 밝혔다 (표 3).

표 3

[0379]

4.1D3.Q1E는 인간, 시노물구스, 및 토끼 TIGIT와 교차-반응할 수 있다.				
공급원	클론	BIAcore 동력학적 분석		
		인간 TIGIT	시노물구스 TIGIT	토끼 TIGIT
		1가 친화도 (nM)		
OMT	4.1D3.Q1E	0.56	3.2	4.9
	7.4A3.Q1E.C96S	2.97	2.01	>500
마우스	h1A5.L2H8	5.76	> 500	>500

[0380]

B. SD 랫트-유래된 항-TIGIT 단클론성 항체의 인간화단클론성 항체 1.6B2, 1.10A5, 1.7E7, 및 1.15C8 (본원에서 각각 6B2, 10A5, 7E7, 및 15C8로서 언급됨)은 하기된 바와 같이 인간화하였다. 잔기 숫자는 하기에 따른다: Kabat et al., (*Sequences of Proteins of Immunological Interest*. 5th Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)).

[0381]

6B2 항체 인간화에 대해, 랫트 6B2 (랫트6B2) 항체로부터의 추가변 영역은 이의 최근접 인간 수용기 프레임워크 내로 가공하여 인간화된 6B2 (h6B2.L1H1)를 생성하였다. 구체적으로, 랫트6B2 VL 도메인으로부터, 위치 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3)을 인간 생식계열 IGKV1-33^{*}01 내로 이식하였다. 랫트6B2 VH 도메인으로부터, 위치 26-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3)을 인간 생식계열 IGHV2-5^{*}08 내로 이식하였다. 추가로, VL의 프레임워크 II 내 위치 43번 및 VH의 프레임워크 III 내 위치 69번, 73번, 78번은 h6B2.L1H1에서 랫트 서열로부터 보유되었다. 상기 잔기는 "버니어(Vernier)" 영역으로서 작용하는 프레임워크 잔기의 일부인 것으로 밝혀졌으며, 이는 CDR/HVR 구조물을 조정하고 항원 피트(antigen fit)를 미세-조정(fine-tune)할 수 있다. 참고: 예컨대, Foote and Winter, *J. Mol. Biol.* 224: 487-499 (1992). CDR/HVR 정의는 하기에 의하여 규정되는 위치를 포함한다: 이들의 서열 추가변성 (Wu, T. T. & Kabat, E. A. (1970)), 이들의 구조적 위치 (Chothia, C. & Lesk, A. M. (1987)) 및 항원-항체 접촉에서 이들의 관련성 (MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)).

[0382]

추가인 인간화된 6B2 변이체는 버니어 (Vernier) 영역에서 h6B2.L1H1의 각각의 랫트 잔기를 다시 인간 생식계열 잔기로 가공하여 생성하였고 이들 변이체는 하기이다: h6B2.L2H1 (VL: S43A), h6B2.L1H2 (VH: V69I), h6B2.L1H3 (VH: A73T), h6B2.L1H4 (VH: A78V), h6B2.L1H5 (VH: V69I, A73T, A78V), 및 h6B2.L2H5 (VL: S43A, VH: V69I, A73T, A78V; 완전히 인간화된 버전).

[0383]

10A5 항체 인간화에 대해, 랫트 10A5 (rat10A5) 항체로부터의 추가변 영역은 이의 최근접 인간 수용기 프레임워크 내로 가공하여 인간화된 10A5 (h10A5.L1H1)를 생성하였다. 구체적으로, 랫트10A5 VL 도메인으로부터, 위치 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3)을 인간 생식계열 IGKV3-15^{*}01 내로 이식하였다. 랫트10A5 VH 도메인으로부터, 위치 26-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3)을 인간 생식계열 IGHV2-5^{*}08 내로 이식하였다. 추가로, VL의, 프레임워크 II 내 위치 43 및 프레임워크 III 내 위치 58, 및 VH의 프레임워크 III 내 위치 69 및 78은 h10A5.L1H1 내 랫트 서열로부터 보유되었다. 상기 잔기는 상기된 바와 같이 "버니어" 영역으로서 작용하는 프레임워크 잔기의 일부인 것으로 밝혀졌다.

[0384]

추가인 인간화된 10A5 변이체는 버니어 (Vernier) 영역에서 h10A5.L1H1의 각각의 랫트 잔기를 다시 인간 생식계열 잔기로 가공하여 생성하였고 이들 변이체는 하기이다: h10A5.L2H1 (VL: S43A), h10A5.L3H1 (VL: V58I), h10A5.L4H1 (VL: S43A, V58I), h10A5.L1H2 (VH: V69I), h10A5.L1H3 (VH: A78V), h10A5.L1H4 (VH: V69I, A78V), 및 h10A5.L4H4 (VL: S43A, V58I, VH: V69I, A78V; 완전히 인간화된 버전)

[0385]

7E7 항체 인간화에 대해, 랫트 7E7 (rat7E7) 항체로부터의 추가변 영역은 이의 최근접 인간 수용기 프레임워크 내로 가공하여 인간화된 7E7 (h7E7.L1H1)를 생성하였다. 구체적으로, 랫트7E7 VL 도메인으로부터, 위치 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3)을 인간 생식계열 IGKV1-9^{*}01 내로 이식하였다. 랫트7E7 VH 도메인으로부터, 위치 26-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3)을 인간 생식계열 IGHV1-3^{*}01 내로 이식하였다. 추가로, VL의, 프레

임워크 III 내 위치 58, 71, 및 87, VH의, 프레임워크 II 내 위치 47, 48, 및 VH의, 프레임워크 III 내 위치 67, 69, 71, 91, 및 93은 h7E7.L1H1 내 랫트 서열로부터 보유되었다. 상기 잔기는 상기된 바와 같이 "버니어" 영역으로서 작용하는 프레임워크 잔기의 일부인 것으로 밝혀졌다.

[0386] 추가의 인간화된 7E7 변이체는 버니어 (Vernier) 영역에서 h7E7.L1H1의 각각의 랫트 잔기를 다시 인간 생식계열 잔기로 가공하여 생성하였고 이들 변이체는 하기이다: h7E7.L2H1 (VL: I58V), h7E7.L3H1 (VL: Y71F), h7E7.L4H1 (VL: F87Y), h7E7.L5H1 (VL: I58V, Y71F, F87Y), h7E7.L1H2 (VH: I47W), h7E7.L1H3 (VH: I48M), h7E7.L1H4 (VH: A67V), h7E7.L1H5 (VH: L69I), h7E7.L1H6 (VH: A71R), h7E7.L1H7 (VH: F91Y), h7E7.L1H8 (VH: T93A), h7E7.L1H9 (VH: I47W, I48M, A67V, L69I, A71R, F91Y, T93A), 및 h7E7.L5H9 (VL: I58V, Y71F, F87Y, VH: I47W, I48M, A67V, L69I, A71R, F91Y, T93A; 완전히 인간화된 버전).

[0387] 15C8 항체 인간화에 대해, 랫트 15C8 (rat15C8) 항체로부터의 추가변 영역은 이의 최근접 인간 수용기 프레임워크 내로 가공하여 인간화된 15C8 (h15C8.L1H1)를 생성하였다. 구체적으로, 랫트15C8 VL 도메인으로부터, 위치 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3)을 인간 생식계열 IGKV1-9*01 내로 이식하였다. 랫트15C8 VH 도메인으로부터, 위치 26-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3)을 인간 생식계열 IGHV1-3*01 내로 이식하였다. 추가로, VL의, 프레임워크 III 내 위치 58, 71, 및 87, VH의, 프레임워크 II 내 위치 37, 47, 및 48, 및 VH의, 프레임워크 III 내 위치 67, 69, 71, 및 91은 h15C8.L1H1 내 랫트 서열로부터 보유되었다. 상기 잔기는 상기된 바와 같이 "버니어" 영역으로서 작용하는 프레임워크 잔기의 일부인 것으로 밝혀졌다.

[0388] 추가의 인간화된 15C8 변이체는 버니어 (Vernier) 영역에서 h15C8.L1H1의 각각의 랫트 잔기를 다시 인간 생식계열 잔기로 가공하여 생성하였고 이들 변이체는 하기이다: h15C8.L2H1 (VL: I58V), h15C8.L3H1 (VL: Y71F), h15C8.L4H1 (VL: F87Y), h15C8.L5H1 (VL: I58V, Y71F, F87Y), h15C8.L1H2 (VH: L37V), h15C8.L1H3 (VH: I47W), h15C8.L1H4 (VH: I48M), h15C8.L1H5 (VH: A67V), h15C8.L1H6 (VH: L69I), h15C8.L1H7 (VH: T71R), h15C8.L1H8 (VH: F91Y), h15C8.L1H9 (VH: L37V, I47W, I48M, A67V, L69I, T71R, F91Y), 및 h7E7.L5H9 (VL: I58V, Y71F, F87Y, VH: L37V, I47W, I48M, A67V, L69I, T71R, F91Y; 완전히 인간화된 버전).

[0389] 버니어 위치에서 토끼 CDR 및 프레임워크 잔기 둘 다를 함유하는 제1 인간화된 버전, h6B2, L1H1, h10A5.L1H1, h7E7, L1H1, 및 h15C8.L1H1 및 단지 랫트 CDR을 함유하는 완전히 인간화된 버전, h6B2.L2H5, h10A5.L4H4, h7E7.L5H9, 및 h15C8.L5H9는 본래의 랫트 항체, 랫트6B2, 랫트10A5, 랫트7E7 및 랫트 15C8과 비교함에 의해 BIAcore 친화성 측정에 적용하였다. 단일-사이클 역학에 의한 인간 TIGIT, 시노물구스 원숭이 TIGIT 및 인간 알라닌-스캐닝된 TIGIT 돌연변이체에 대한 TIGIT 항체의 결합 친화성 측정을 위해, BIACORE™-T200 장비를 사용한 표면 플라즈몬 공명 (SRP) 측정은 상기된 바와 같이 사용하였다. 하기 표 4에서 BIACORE™ 결과는 모든 인간화된 변이체가 인간 및 시노물구스 TIGIT 둘 다에 대해 약 5 내지 10배의 결합 친화성의 하강 (즉, K_D 에서의 증가)을 나타냄을 지적한다. h6B2.L2H5 및 h10A5.L4H4의 완전히 인간화된 버전은 놀랍게도 제1 인간화된 버전의 h6B2.L1H1 및 h10A5.L1H1과 유사한 결합 친화성을 보여주고 이는 버니어 위치에서 랫트6B2 및 랫트10A5 프레임워크 잔기가 인간 및 시노물구스 TIGIT 결합에 기여하지 않음을 시사한다. 따라서, h6B2.L2H5 및 h10A5.L4H4 둘 다는 각각 랫트6B2 및 랫트10A5에 대한 최종 인간화된 버전을 나타낸다. 대조적으로, h7E7.L5H9 및 h15C8.L5H9의 완전히 인간화된 버전은 인간 및 시노물구스 TIGIT에 결합하는 능력을 상실한다.

[0390] 제1 인간화된 항체 h7E7, L1H1, 및 h15C8.L1H1에 대한 버니어 위치에서 어느 랫트 프레임워크 잔기가 결합에 중요한지를 추가로 설명하기 위해, 모든 프레임워크 연마 변이체를 BIAcore 친화성 측정에 적용하였다. 7E7 프레임워크 연마에 대해, VH: I47W 치환을 함유하는 h7E7.L1H2, h7E7.L1H9, 및 h7E7.L5H9의 변이체는 100배 초과인 인간 및 시노물구스 TIGIT 결합 친화성 하강을 보여주고, VL: Y71F 치환을 함유하는 h7E7.L3H1 및 h7E7.L5H1의 변이체는 약 2 내지 3배의 시노물구스 TIGIT 결합 친화성의 하강을 보여준다. 따라서, VH: I47 및 VL: Y71 랫트 프레임워크 잔기 둘 다는 h7E7.L5aH9a로 불리우는 최종 7E7 인간화된 버전에 유지시켜 인간 및 시노물구스 TIGIT 결합을 보유한다. 15C8 프레임워크 연마에 대해, VH: I47W 치환을 함유하는 h15C8.L1H3, h15C8.L1H9, 및 h15C8.L5H9의 변이체는 100배 초과인 인간 및 시노물구스 TIGIT 결합 친화성 하강을 보여주고, VL: Y71F 치환을 함유하는 h15C8.L3H1 및 h15C8.L5H1의 변이체는 약 2 내지 3배의 인간 및 시노물구스 TIGIT 결합 친화성의 하강을 보여준다. 다른 변이체, h15C8.L1H2, h15C8.L1H5, 및 h15C8.L1H7은 각각 VH: L37V, A67V, 및 T71R 치환을 함유하고 또한 약 2 내지 3배의 인간 TIGIT 결합 친화성의 하강을 보여준다. 따라서, 모든 5개의 VH: I47, L37, A67, T71 및 VL: Y71 랫트 프레임워크 잔기는 h15C8.L5aH9a로 불리우는 최종 15C8 인간화된 버전에 유지시켜 인간 및 시노물구스 TIGIT 결합을 보유한다.

표 4

[0391]

인간 및 시노물구스 TIGIT에 대한 인간화된 SD 랫트-유래된 6B2, 10A5, 7E7, 및 15C8 항체 변이체에 대한 BIACORE™ 친화성 측정 개요						
xTIGIT mAbs	인간 TIGIT			시노물구스 TIGIT		
	Kon ($10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	Koff (10^{-4} s^{-1})	KD (nM)	Kon ($10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	Koff (10^{-4} s^{-1})	KD (nM)
랫트6B2	9.97	0.35	0.04	6.88	2.02	0.29
h6B2.L1H1	46.7	25.3	0.54	12.3	11.8	0.96
h6B2.L2H5	46.5	22.2	0.48	12.8	12.4	0.97
랫트10A5	9.05	0.84	0.09	6.78	2.81	0.41
h10A5.L1H1	45.7	23.8	0.52	14.7	12.7	0.86
h10A5.L4H4	52.1	22.7	0.44	15.2	12.9	0.85
랫트7E7	5.68	0.18	0.03	3.99	0.27	0.07
h7E7.L1H1	20.6	4.76	0.23	4.18	1.52	0.36
h7E7.L2H1	20.6	5.04	0.24	4.93	1.79	0.36
h7E7.L3H1	9.2	2.18	0.24	12.8	12.2	0.95
h7E7.L4H1	29.5	7.96	0.27	6.29	2.74	0.44
h7E7.L5H1	32.1	10.4	0.32	5.75	3.24	0.56
h7E7.L1H2	-	-	>100	-	-	>100
h7E7.L1H3	28.2	10.7	0.38	9.08	3.81	0.42
h7E7.L1H4	27.9	7.49	0.27	6.01	2.43	0.40
h7E7.L1H5	32.4	12.9	0.40	8.98	3.59	0.40
h7E7.L1H6	18.5	6.48	0.35	6.41	2.84	0.44
h7E7.L1H7	27.4	8.49	0.31	6.64	2.86	0.43
h7E7.L1H8	27.8	10.1	0.36	8.45	3.31	0.39
h7E7.L1H9	-	-	>100	-	-	>100
h7E7.L5H9	-	-	>100	-	-	>100
h7E7.L5aH9a	12.8	3.63	0.28	5.91	1.82	0.31
랫트15C8	5.22	0.18	0.03	3.81	0.96	0.25
h15C8.L1H1	9.22	3.57	0.39	4.93	4.64	0.94
h15C8.L2H1	7.71	5.06	0.66	5.02	5.02	1.00
h15C8.L3H1	6.31	5.33	0.84	3.36	5.88	1.75
h15C8.L4H1	9.55	6.11	0.64	4.85	5.59	1.15
h15C8.L5H1	6.74	5.62	0.83	2.81	7.52	2.68
h15C8.L1H2	10.4	10.7	1.03	3.82	8.06	2.1
h15C8.L1H3	-	-	>100	-	-	>100
h15C8.L1H4	8.41	4.98	0.59	5.32	5.58	1.05
h15C8.L1H5	7.98	5.67	0.71	4.84	5.58	1.15
h15C8.L1H6	13.8	7.56	0.55	6.63	5.56	0.84
h15C8.L1H7	6.1	5.97	0.98	2.19	2.06	0.94
h15C8.L1H8	6.2	3.81	0.61	2.91	1.19	0.41
h15C8.L1H9	-	-	>100	-	-	>100
h15C8.L5H9	-	-	>100	-	-	>100
h15C8.L5aH9a	11.2	4.21	0.38	5.96	6.13	1.03

[0392]

실시예 3. 항-TIGIT 항체의 시험관내 결합 및 차단 연구A. 항-TIGIT 항체의 시험관내 결합 특성화

[0393]

OMT- 및 SD-유래된 항-TIGIT 항체는 시험관내에서 TIGIT에 결합하고 TIGIT로의 폴리오마바이러스 수용체 (PVR) 결합을 차단하는 능력을 특징으로 한다. 인간 및 시노물구스 TIGIT로의 결합은 1가 및 2가 친화성 둘 다와 관련하여 상기된 바와 같은 BIACORE™ 분석에 의해 시험하였고, 마우스-유래된 항-TIGIT 항체 (1A5) 및 키메라 햄스터-유래된 항-TIGIT 항체 (10A7)와 비교하였다 (참고: 예컨대, 미국 공보 번호 2009/0258013, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 편입됨). 표 5에 도시된 BIACORE™ 분석 결과는 수많은 OMT-유래된 항-TIGIT 클론 변이체, 예를 들어, 4.1D3.Q1E 및 7.4A3.C96S.Q1E, 및 SD-유래된 항-TIGIT 클론 변이체가 각각 높고 유사한 친화성으로 인간 및 시노물구스 TIGIT 둘 다에 결합할 수 있음을 지적한다. 상기 성질은 이들이 비-임상 독성학 종으로서 시노물구스 원숭이 (마카카 파시쿨라리스 (*Macaca fascicularis*))를 사용하여 쉽게 독성 시험을 할 수 있기 때문에 치료학적 항-TIGIT 항체에 바람직할 수 있다. 4.1D3.Q1E 클론과 토끼의 추가의 교차-반응성은 추가의 독성학 종을

제공할 수 있다.

표 5

[0394]

최적화된 OMT- 및 SD-유래된 항-TIGIT 클론의 BIAcore™ 분석					
공급원	클론	BIAcore 동력학적 분석			
		인간 TIGIT	시노몰구스 TIGIT	인간 TIGIT	시노몰구스 TIGIT
		1가 친화도 (nM)		2가 친화도 (nM)	
OMT 랫트	4.1A4.Q1.C96	4.9	2.6	0.31	0.035
	4.1A4.Q1E.C96	3.6	2.4		
	4.1A4.Q1E.C96S	29.4	12.6		
	4.1A4.Q1E.C96Y	>100	>100		
	4.1D3.Q1	0.61	3.4	≤ 0.019	0.36
	4.1D3.Q1E	0.57	3.2		
	7.4A3.Q1.C96	3.60	1.6	0.098	≤ 0.05
	7.4A3.Q1E.C96	3.45	2.09		
	7.4A3.Q1E.C96S	2.97	2.02		
	7.4A3.Q1E.C96Y	98.1	35.5		
SD 랫트	키메라 1.6B2	0.035	0.29	≤ 0.027	0.091
	h1.6B2.L1H1	0.54	0.96		
	키메라 1.10A5	0.093	0.41	≤ 0.003	0.013
	h1.10A5.L1H1	0.52	0.86		
	키메라 1.7E7	≤ 0.018	0.067	≤ 0.004	≤ 0.009
	h1.7E7.L1H1	0.33	0.51		
	키메라 1.15C8	0.034	0.25	≤ 0.007	≤ 0.013
	h1.15C8.L1H1	0.58	1.39		
마우스	h1A5.L2H8	5.76	> 500	0.26	7.77
햄스터	c10A7 (인간에 대한)	24		0.54	8.22
	c10A7 (뮤린에 대한)	0.24			

[0395]

OMT- 및 SD-유래된 항-TIGIT 항체 클론의 추가의 시험관내 결합 연구를 수행하였다. OMT- 및 SD-유래된 항-TIGIT 클론을 FACS 분석에 의해 CHO 세포의 표면 상에서 발현된 인간 및 시노몰구스 TIGIT에 대한 결합에 대해 시험하였다. CHO 세포는 전장 인간 TIGIT (CHO-hTIGIT) 또는 시노몰로구스 TIGIT (CHO-cyTIGIT)로 형질감염시켰다. TIGIT-발현 CHO 세포를 지시된 농도에서 각 항-TIGIT 항체로 황온처리하고, 이후 표준 방법을 사용하여 FITC-표지된 항-hIgG 항체 (참고: 도 1a)를 통하여 검출하였다. 표 6 및 도 1b-1e에 나타난 결과는 상기된 BIAcore™ 분석으로부터의 결과를 확증한다. OMT- 및 SD-유래된 항-TIGIT 클론은 또한 FACS 분석에 의해 인간 1차 T 세포로의 결합에 대해 시험하였다. 인간 PBMC는 문헌 (참조: Yu et al)에 기재된 바와 같이 2일 동안 플레이트-결합된 항-CD3 (5 µg/ml) 및 가용성 항-CD28 (2 µg/ml)로 활성화시켰다. *Nature Immunology*. 10: 48-57, 2009 (이의 전체 내용은 본원에 참조로 편입됨). 이어서 세포를 세척하고 지정된 농도에서 각각의 항-TIGIT 항체로 황온처리하고 이어서 FITC-표지된 항-hIgG 항체를 통해 검출하였다. 세포는 또한 항-CD4, 항-CD8, 및 항-CD25로 염색시켰다 (*BD bioscience*). 인간 CD4+ (CD25+CD4+) 및 인간 CD8+ (CD25+CD8+) T 세포는 FACS에 의해 항-TIGIT 클론에 의한 결합에 대해 평가하였다. 모든 샘플은 LSR-II 또는 LSR-Fortessa 장비 (BD Biosciences) 상에서 획득하고 FlowJo 소프트웨어 (Treestar)를 사용하여 분석하였다. 표 6 및 도 2a-2d에 기재된 바와 같이, 클론은 이들의 표적 TIGIT로의 대략적으로 균등한 결합을 나타냈다.

표 6

[0396]

최적화된 OMT- 및 SD-유래된 항-TIGIT 클론의 CHO-TIGIT 및 인간 T 세포 결합의 개요			
검정	10A7 (mu TIGIT) & 1A5 (hu TIGIT)	OMT 클론 (hu TIGIT)	SD 클론 (hu TIGIT)

CHO-TIGIT 결합 (EC50)	10A7 0.54 nM	4.1A4.C96S.Q1E 0.90 nM	1.6B2 0.52 nM
	1A5 0.14 nM	4.1D3.Q1E 1.04 nM	1.7E7 0.10 nM
		7.4A3.C96S.Q1E 3.04 nM	
인간 T 세포 결합 (EC50)	10A7 0.63 nM	4.1A4.C96S.Q1E 0.38 nM	1.6B2 0.09 nM
	1A5 0.14 nM	4.1D3.Q1E 1.36 nM	1.7E7 0.11 nM
		7.4A3.C96S.Q1E 2.63 nM	

[0397] B. 항-TIGIT 항체의 시험관내 차단 특성화 OMT- 및 SD-유래된 항-TIGIT 항체 클론은 또한 TIGIT-PVR 및 TIGIT-CD226 상호작용을 차단하는 이들의 능력에 대해 시험하였다.

[0398] 클론이 TIGIT-PVR 상호작용을 차단하는 능력에 대해 시험하기 위해, 차단 ELISA 검정을 사용하였다. 간략하게, 재조합체 인간 PVR-Fc 융합 단백질, 시노물구스 원숭이 PVR-Fc 융합 단백질, 또는 마우스 PVR-Fc 융합 단백질을 인산-완충 식염수 (PBS, pH 7.0) 중에서 384-웰 Maxisorp 미세역가 플레이트 (NUNC, Denmark) 상에 25 μ l/웰의 4 μ g/ml로 피복하고 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 항온처리하였다. 이어서 피복 용액을 버리고 플레이트를 80 μ l/웰의 PBS 중에서 0.5 % 소 혈청 알부민 (BSA)을 사용하여 차단하고 1시간 동안 약한 진탕과 함께 항온처리하였다. 항-TIGIT 및 Fab 이소형 대조군 항체의 적정 곡선은 12개 연속 2.5-배 희석액 (40000-1.7 ng/mL)을 사용하여 검정 완충액 (PBS, 0.5 % BSA, 0.05 % Tween 20) 중에서 희석하였다. 동일한 용적의 인간 TIGIT-AviFlag-비오틴 (1 μ g/mL), 시노물구스 TIGIT-AviFlag-비오틴 (150 ng/mL), 또는 마우스 TIGIT-His (1 μ g/mL)를 이들 적정 곡선에 추가하고 약한 진탕과 함께 1시간 동안 실온에서 항온처리하였다. 상기 차단된 플레이트는 ELx405 자동화된 미세역가 플레이트 세척기 (BioTek Instruments, Vermont)를 사용하여 세척 완충액 (PBS, 0.05 % Tween 20, pH 7.4)으로 3회 세척하고 항체/리간드-비오틴 또는 리간드-His 혼합물을 25 μ l/웰로 첨가하고 약한 진탕과 함께 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 이어서 상기 플레이트는 세척 완충액으로 6회 세척하고 결합된 인간 TIGIT-AviFlag-비오틴, 시노물구스 TIGIT-AviFlag-비오틴, 또는 마우스 TIGIT-His는 검정 완충액 중에서 희석된 25 μ l/웰의 서양고추냉이 퍼옥시다제-접합된 스트렙타비딘 (1:10000, Amersham, UK) 또는 서양고추냉이 퍼옥시다제-접합된 마우스 항-His (1:2500, Qiagen, Germany)를 부가함에 의해 검출하였다. 30분 또는 1시간 항온처리 후, 플레이트를 세척 완충액으로 6회 세척하고 100 μ l/웰의 3,3',5,5'-테트라메틸 벤지딘 (TMB) 기질 (KPL, Inc., Gaithersburg, MD USA)을 부가하여 발색되도록 하였다. 반응은 1 M 인산을 첨가하여 켜청하였다. 흡광도는 MULTISKAN ASCENT[®] 미세역가 플레이트 판독기 (Thermo Labsystems, Helsinki, Finland) 상에서 450 nm에서 판독하였다. 피트 곡선을 ELISA 플레이트로부터 수득한 광학 밀도 값으로부터 플롯팅하고 IC50은 Genedata Screener 소프트웨어 (Genedata, Switzerland)를 사용하여 계산하였다. 하기 도 3a-3d에 나타난 바와 같이, 이들 검정은 마우스 TIGIT와 교차 반응하지만, 시노물구스 TIGIT와는 교차 반응하지 않는, 4.1D3.Q1E를 햄스터-유래된 항-TIGIT 항체, 10A7과 구분시키는 인간 TIGIT 및 시노물구스 TIGIT에 대한 4.1D3.Q1E의 교차-반응성 및 차단 능력을 입증하였다. 데이터는 4.1D3.Q1E가 시노물구스 TIGIT의 시노물구스 PVR로의 결합을 강하게 차단함을 지적한다. 상기 데이터는 또한, 4.1D3.Q1E가 10A7 햄스터-유래된 항-TIGIT 항체 클론 보다 인간 TIGIT의 인간 PVR로의 보다 강한 차단제임을 지적한다.

[0399] 이들 연구는 CHO-TIGIT PVR 차단 실험에서 추가로 입증되었고, 여기서, TIGIT-발현 CHO 세포는 항-TIGIT 항체 또는 인간 IgG1 대조군의 존재하에 표지된 PVR-Fc 융합 단백질로 항온처리하였다 (도 4a). 표 7 및 도 4b-4e에 나타난 바와 같이, 10 μ g/ml의 OMT-유래된 항-TIGIT 항체 (도 4b 및 4c) 또는 SD-유래된 항-TIGIT 항체 (도 4d 및 4e)를 사용한 항온처리는 huTIGIT-huPVR 및 cyTIGIT-cyPVR 둘 다에 대해 TIGIT-PVR 결합을 차단시켰고, IC50 값은 나노몰 및 서브나노몰 범위이다.

[0400] 클론이 TIGIT-CD226 상호작용을 차단하는 능력을 시험하기 위해, TR-FRET (시간-분리된 형광성 공명 에너지 전달)를 사용하였다. 먼저, 비-투과성 공여자 및 수용자 형광단을 사용한 인간 SNAP-태그된 (ST) CD226을 발현하였고 CHO 세포를 사용하여 표지시켰다. 인간 ST-CD226은 OMT- 및 SD-유래된 항-TIGIT 항체 클론의 존재 또는 부재하에 HA-태그된 TIGIT와 함께 동시 발현하였다. 각각의 시험된 클론의 세포 배양물로의 부가는 TIGIT 및 CD226이 연합하는 능력을 상당히 감소시켰다 (표 7). 이들 데이터는 동정된 항-TIGIT 항체와 함께 항-TIGIT 처리가 TIGIT와 CD226의 상호작용을 제한할 수 있음을 시사하였고, 이는 이들 항체가 CD226 활성의 TIGIT-매개된 억제작용을 해제하고 후속적 CD8+ T 세포 소모를 예방함에 의해 T 세포 활성을 활성화시키는 이들의 능력을 기준으로 하는 바람직한 치료제일 수 있음을 시사한다.

표 7

[0401]

최적화된 OMT- 및 SD-유래된 항-TIGIT 클론의 TIGIT-PVR 차단 및 TIGIT-CD226 차단의 개요			
검정	10A7 (mu TIGIT) & 1A5 (hu TIGIT)	OMT 클론 (hu TIGIT)	SD 클론 (hu TIGIT)
TIGIT-PVR 차단 (IC50)	10A7 0.07 nM 1A5 0.18 nM	4.1A4.C96S.Q1E 0.14 nM 4.1D3.Q1E 0.29 nM 7.4A3.C96S.Q1E 0.38 nM	1.6B2 0.08 nM 1.7E7 0.04 nM
TIGIT-CD226 FRET (IC50)	10A7 17.6 nM 1A5 13.7 nM	4.1A4.C96S.Q1E 25.2 nM 4.1D3.Q1E 45.0 nM 7.4A3.C96S.Q1E 19.3 nM	

[0402]

실시예 4. 항-TIGIT 항체의 약동학적 특징 분석이어서, OMT-유래된 및 SD-유래된 항-TIGIT 항체 클론의 약동학적 (PK) 성질은 N297G 탈당화 돌연변이 (1A5 N297G)를 함유하는 마우스-유래된 항-TIGIT 항체 및 항-gD 대조군 항체와 비교하여 시노물구스 원숭이에서 시험하였다. 이들 실험에서, 항체의 혈청 농도는 시노물구스 원숭이에서 10 mg/kg의 정맥내 투여 후 28일의 범위에 걸쳐 측정하였다. PK 연구는 SD-유래된 h1.6B2 변이체가 대략적으로 20 ml/일/kg에서 최고속 제거를 나타냄을 밝혔다 (도 5a 및 5b). 시험된 1A5 변이체는 또한 대략적으로 15 ml/일/kg에서 고속 제거를 나타냈다 (도 5a 및 5b). 이들 항-TIGIT 변이체와는 대조적으로, 시험된 OMT 변이체 (4.1D3.Q1E, 7.4A3.C96S.Q1E, 및 4.1A4.C96S.Q1E)는 대략적으로 8-10 ml/일/kg의 제거를 나타냈고 (도 5a 및 5b), 이는 대략적으로 4 내지 8ml/일/kg의 역사적으로 수용된 시노물구스 범위의 높은 중점에 있다. OMT 변이체의 PK 프로파일은 d10을 통해 대조군 항-gD 항체와 유사하였고, 이 시점에서 표적-매개된 약물 성향 (TMDD) 및/또는 항-치료학적 항체 (ATA) 효과는 평가를 복잡하게 한다.

[0403]

OMT-유래된 항-TIGIT 항체 4.1D3은 바람직할 수 있는 PK 성질을 나타냈고 또한 7일 PK 연구에서 인간화된 10A7 (h10A7.K4G3)과 비교하였다. 본 실험에서, 8마리의 암컷 시노물구스 원숭이는 4마리 원숭이의 2개의 그룹으로 나누고 제1 그룹에는 h10A7.K4G3을 투여하고 제2 그룹에는 4.1D3을 투여하였다. 항-TIGIT 항체 둘 다는 느린 볼러스 정맥내 주사에 의해 10 mg/kg의 투여 수준 (5 ml/kg의 투여 용적; 2 mg/ml의 투여 농도)으로 투여하였다. 혈액 샘플 (0.5 ml)은 하기 수거 윈도우에 따라 0시간 (투여 전), 투여 후 0.25 시간, 2시간, 8시간, 1일, 3일, 및 7일에서 수거하였다:

투여후 시점	수집 윈도우
0 내지 15 분	+/- 1 분
16 내지 30 분	+/- 2 분
31 내지 45 분	+/- 3 분
46 내지 60 분	+/- 4 분
61 분 내지 2 시간	+/- 5 분
>2 내지 8 시간	+/-10 분
>8 내지 24 시간	+/- 20 분

[0404]

[0405]

겔 혈청 분리기 튜브를 사용. 혈액은 주위 온도에서 유지시켰고 원심분리 전 적어도 20분 동안 응고되도록 하였다. 샘플은 수거 1시간 이내에 원심분리 (대략적으로 1500 내지 2000 x g [힘], 2℃ 내지 8℃에서 대략적으로 10 내지 15분)하였다. 혈청은 원심분리 개시 30분 이내에 수거하고 0.5-mL 2D 막대-코드 스크류 상부 튜브 (Thermofisher Scientific catalog #3744 또는 등가물)로 이전시켰다. 혈청 샘플은 동물 번호, 종, 투여 그룹, 수거일, 샘플 유형 (즉, PK-혈청) 및 연구 번호로 표시시켰다. 이어서 상기 혈청 샘플은 h10A7.K4G3 또는 4.1D3의 농도에 대해 분석하였다. 도 5c 및 5d에 나타낸 바와 같이, 상기 PK 연구는 h10A7.K4G3이 4.1D3 보다 신속한 제거 (보다 낮은 AUC)를 나타내고, h10A7.K4G3 (> 9 ml/일/kg)의 제거가 시노물구스 원숭이에서 단클론성 항체 선택을 위해 추천된 것 보다 신속함을 밝혔다. 상기 평가된 제거는 0일 내지 7일의 데이터를 기반으로 하고 NCA를 사용한 윈논린 (Winnonlin)에 의해 계산하였다.

[0406] 실시예 5. 항-TIGIT 항체의 분자 분석

[0407] OMT-유래된 (4.1D3, 7.4A3.C96S, 및 4.1A4.C96S) 및 SD-유래된 (h1.6B2.L1H1, h1.10A5.L1H1, h1.7E7.L1H1, 및 h1.15C8.L1H1) 항-TIGIT 항체 클론은 또한 안정한 세포주 성질에 대한 분자 평가 (MA) 분석에서 시험되었다. 간략하게, 항-TIGIT 항체 (1 mg/ml)는 유리된 라디칼을 생성하는 것으로 공지된 소분자인 AAPH (2,2-아조비스(2-아미디노프로판) 디하이드로클로라이드)를 사용한 화학적 조건하에, 그리고 다양한 pH에서 열 조건하에 스트레스 (pH 5.5 또는 pH 7.4에서 40 °C에서 2주 열 스트레스 시험)에 대해 시험하였다. 하기 표 8 및 9에서 나타난 바와 같이, 4.1A4.C96S는 MA 연구에서 허용될 수 없는 주요 피크 상실 및 증가된 탈아미드화를 보여주면서, 불안정한 것으로 결정되었다. 유사하게, h1.7E7.L1H1 및 h1.15C8.L1H1은 높은 초기 탈아미드화를 보여주었다 (> 30 %). 다른 한편, 항-TIGIT 항체 4.1D3, 7.4A3.C96S, h1.6B2.L1H1, 및 h1.10A5.L1H1은 MA 연구에서 허용가능한 안정성 성질을 갖는 것으로 밝혀졌다.

표 8

[0408]

OMT-유래된 항-TIGIT 항체 클론에 대한 MA 안정성 개요			
	4.1A4.C96S	4.1D3	7.4A3.C96S
AAPH 스트레스	CDR-H1에서 M 은 안정함 CDR-H2에서 W 는 안정함	CDR-H1에서 W 는 안정함 CDR-H2에서 W 는 안정함 CDR-L2에서 W 는 안정함	CDR-H1에서 M 은 안정함 CDR-H2에서 W 는 안정함
열 응력 pH 5.5 2주일 펩티드 맵 분석	CDR-H1에서 NY 는 안정함 CDR-H2에서 N(52)T 는 안정함 CDR-H2에서 N(54)T 는 안정함 CDR-H3에서 DY 는 안정함 CDR-L3에서 NS 는 불안정함 - 탈아미드화 증가 15.7%	CDR-H1에서 DS 는 안정함 CDR-H1에서 NS 는 안정함 CDR-H2에서 DY 는 안정함 CDR-H3에서 DY 는 안정함 CDR-L1에서 NN 은 안정함	CDR-H2에서 N(52)T 는 안정함 CDR-H2에서 N(54)T 는 안정함 CDR-H2에서 NP 는 안정함 CDR-H3에서 DS 는 안정함
(lbs) 전하 LC/MS	모노머 손실 (0.5%) 은 허용가능함 주요 피크 상실 (16.7 %)은 허용되지 않음 질량은 예상된 바와 같다	모노머 손실 (0.6%) 은 허용가능함 주요 피크 상실 (11.1 %)은 허용가능함 질량은 예상된 바와 같다	모노머 손실 (1.1%) 은 허용가능함 주요 피크 상실 (7.3%)은 허용가능함 질량은 예상된 바와 같다
열 응력 pH 7.4 2주일 펩티드 맵 분석	CDR-H1에서 NY 는 변화 없음 CDR-H2에서 N(52)T & N(54)T 는 변화 없음 CDR-H3에서 DY 는 변화 없음 CDR-L3에서 NS 는 탈아미드화 9.4 % 증가	DS CDR-H1에서 이성질화 2.8 % 증가 NS CDR-H1에서 변화 없음 DY CDR-H2에서 변화 없음 CDR-H3에서 DY 이성질화 2.7 % 증가 CDR-L1에서 NN 은 변화 없음	CDR-H2에서 N(52)T 는 변화 없음 CDR-H2에서 N(54)T 는 변화 없음 CDR-H2에서 NP 는 변화 없음 CDR-H3에서 DS 는 변화 없음
(lbs) 전하 LC/MS	단량체 상실 (2.7 %) 주요 피크 상실 (21.9 %) 질량은 예상된 바와 같다	단량체 상실 (0.9%) 주요 피크 상실 (27.7%) 질량은 예상된 바와 같다	단량체 상실 (2.3%) 주요 피크 상실 (15.7%) 질량은 예상된 바와 같다

[0409] 표 9-1. SD-유래된 항-TIGIT 항체 클론에 대한 MA 안정성 개요

	h7E7.L1H1	h15C8.L1H1
AAPH 스트레스	산화 핫스팟 부재	산화 핫스팟 부재
열 응력 pH 5.5 2주일 펩타이드 맵 분석	CDR-H2에서 DP는 안정함 CDR-H2에서 NG는 안정함 CDR-L2에서 NT는 안정함 CDR-L2에서 NL은 안정함 CDR-L3-에서 N(92)N(93)G는 안정함 - 높은 초기 탈아미드화 31.5%	CDR-H2에서 DP는 안정함 CDR-H2에서 NG는 안정함 CDR-H3에서 DG는 불안정함 (이성질화 14.7% 증가 (3.8% 내지 18.5%)) CDR-L3-에서 N(92)N(93)G는 안정함 - 높은 초기 탈아미드화 39.2%
(1bs) 전하 LC/MS	모노머 손실 (0.8%)은 허용가능함 주요 피크 상실 (6.2%)은 허용가능함 질량은 예상된 바와 같다	모노머 손실 (0.9%)은 허용가능함 주요 피크 상실 (10.3%)은 허용가능함 질량은 예상된 바와 같다
열 응력 pH 7.4 2주일 펩타이드 맵 분석	CDR-H2에서 DP는 변화 없음 CDR-H2에서 NG는 탈아미드화에서 1.9 % 증가 CDR-L2에서 NT는 변화 없음 CDR-L2에서 NL은 변화 없음 CDR-L3-에서 N(92)N(93)G 탈아미드화에서 24.3 % 증가	CDR-H2에서 DP는 변화 없음 CDR-H2에서 NG는 탈아미드화에서 3.3% 증가 CDR-H3에서 DG는 이성질화 7.0 % 증가 CDR-L3-에서 N(92)N(93)G 탈아미드화에서 15.5 % 증가
(1bs) 전하 LC/MS	단량체 상실 (0.5%) 주요 피크 상실 (16.7%) 질량은 예상된 바와 같다	단량체 상실 (1.5%) 주요 피크 상실 (25.2%) 질량은 예상된 바와 같다

[0410] 표 9-2. SD-유래된 항-TIGIT 항체 클론에 대한 MA 안정성 개요

	h6B2.L1H1	h10A5.L1H1
AAPH 스트레스	CDR-H1에서 M은 안정함 CDR-H2에서 W(52) 및 W(53)는 안정함 CDR-H3에서 W는 안정함	CDR-H1에서 M은 안정함 CDR-H2에서 W(52) 및 W(53)는 안정함 CDR-H3에서 W는 안정함
열 응력 pH 5.5 (2주)	CDR-H2에서 NG는 안정함 CDR-H2에서 NT는 안정함 CDR-H2에서 NP는 안정함	CDR-H2에서 NG는 안정함 CDR-H2에서 NT는 안정함 CDR-H2에서 NP는 안정함
웹타이드 맵 분석 (lbs) 전하 LC/MS	CDR-L3에서 NS는 안정함 모노머 손실 (0.2%)은 허용가능함 주요 피크 상실 (2.4%)은 허용가능함 질량은 예상된 바와 같다	CDR-L3에서 NS는 안정함 모노머 손실 (0.1%)은 허용가능함 주요 피크 상실 (6.3%)은 허용가능함 질량은 예상된 바와 같다
열 응력 pH 7.4 (2주)	CDR-H2에서 NG는 탈아미드화에서 5.6% 증가 CDR-H2에서 NT는 변화 없음 CDR-H2에서 NP는 변화 없음 CDR-L3에서 NT는 변화 없음	CDR-H2에서 NG는 탈아미드화에서 4.8% 증가 CDR-H2에서 NT는 변화 없음 CDR-H2에서 NP는 변화 없음 CDR-L3에서 NT는 변화 없음
웹타이드 맵 분석 (lbs) 전하 LC/MS	단량체 상실 (0.0%) 주요 피크 상실 (9.9%) 질량은 예상된 바와 같다	단량체 상실 (0.2%) 주요 피크 상실 (14.5%) 질량은 예상된 바와 같다

[0411]

[0412] 실시예 6. 구조적 및 기능적 TIGIT 에피토프 맵핑

[0413] 4.1D3 항-TIGIT 항체 및 이의 최적화된 변이체 (예를 들어, 4.1D3.Q1E)가 특히, 어떻게 예시적 교차-반응성 (예를 들어, 인간, 시노물구스 및 토끼 TIGIT 간의 교차 반응성)이 가능한지를 보다 잘 이해하기 위해, 약동학적 및 분자 평가 성질을 나타내면서 TIGIT에 대한 고친화성, 및 TIGIT-PVR 및 TIGIT-CD226 상호작용/기능의 강한 차단, TIGIT와의 복합체에서 4.1D3의 결정 구조를 결정하고 하기 상세히 기재된 바와 같이 TIGIT에 결합된 마우스 유래된 항-TIGIT 항체 1A5 및 TIGIT에 결합된 햄스터-유래된 항-TIGIT 항체 10A7의 결정 구조와 비교하였다. TIGIT 계면의 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 실험은 또한 기능적 에피토프 잔기를 동정하기 위해 수행하였다.

[0414]

A. TIGIT 및 Fab 발현, 정제, 및 결정화

[0415]

인간 TIGIT 잔기 23-128은 기재된 바와 같이 발현하고 정제하였다 (참고: 예컨대, Stengel et al. *PNAS*. 109(14): 5399-5404, 2012). 중쇄 및 경쇄를 포함하는 Fab 단편은 기재된 바와 같이 발현하고 정제하였다 (참고: 예컨대, Carter et al. *Nat. Biotech.* 1992). 정제된 TIGIT는 과량의 정제된 Fab 단편과 혼합하여 TIGIT/Fab 복합체를 생성하였다. 이어서 상기 복합체는 HEPES 완충 식염수 (10 mM HEPES, pH 7.5 및 100 mM NaCl)로 평형화된 크기 배제 칼럼 상에서 추가로 정제하여 TIGIT와 Fab의 단지 1:1 복합체를 함유하는 샘플을 생성하였다. 이어서 TIGIT/Fab 복합체 각각은 결정화를 위해 농축시키고 고속 처리량 증기 확산 결정화 스크리닝의 표준 기술에 적용하였다. TIGIT/10A7 복합체에 대해, 샘플은 대략적으로 25 mg/mL로 농축시키고 0.1 M HEPES pH 7.5, 20 % PEG 4000, 및 10 % 이소프로판올에서 결정화하는 것으로 밝혀졌다. TIGIT/1A5 복합체에 대해, 샘플은 대략적으로 25 mg/mL로 농축시키고 0.05 M HEPES pH 7.0, 12 % PEG3350, 및 1 % 트립톤에서 결정화하는 것으로 밝혀졌다. TIGIT/4.1D3 복합체에 대해, 샘플은 대략적으로 25 mg/mL로 농축시키고 0.1 M HEPES pH 7.5, 10% PEG 6000, 및 5% MPD에서 결정화하는 것으로 밝혀졌다. 결정은 글리세롤로 냉동보호하고 데이터 수집을 위해 표준 기술에 따라 액체 질소에서 급속 동결시켰다.

[0416]

B. 데이터 수집 및 구조물 용액

[0417] X-선 회절 데이터는 표준 방법에 따라 어드밴스드 광원 (Berkeley, CA) 또는 어드밴스드 광자원 (Argonne, IL) 에서 다양한 싱크로트론 X-선 조사를 사용한 100켈빈에서 냉동 냉각된 조건하에 수집하였다. 회절 이미지를 프로세싱하고 데이터 프로세싱 소프트웨어 XDS를 사용하여 감소시켰다 (Kabsch W. *Acta Cryst. D. Biol. Crystl.* 66: 125-132, 2010). 모델은 프로그램 PHASER을 사용한 분자 대체 기술을 사용하여 생성시켰다. 인간 TIGIT (Stengel et al PNAS 2012) 및 Fab 항체 모델 (Nakamura et al Cell Host Microbe 2013)의 구조는 검색 모델로서 사용하였다. 상기 구조는 프로그램 COOT를 사용한 모델 조정 및 Phenix.개량 또는 BUSTER 프로그램을 사용한 개량의 반복 라운드를 거쳤다. 모델은 허용 가능한 R 및 R 유리된 값 및 라마찬드란 (Ramachandran) 통계 (몰프로비티 (Molprobit)에 의해 계산된)로 개량하였다. 데이터 프로세싱 및 개량 통계는 표 10에서 발견될 수 있다.

[0418] 표 10. 데이터 수집 및 개량 통계

데이터 수집 및 세분화 통계			
	TIGIT/10A7	TIGIT/1A5	TIGIT/1D3
데이터 수집	ALS 5.0.2	APS LS-CAT 2HD-G	APS 22HD-D
스페이스(space) 그룹	P21	P1	I4
세포 치수			
a, b, c (Å)	53.02, 76.99, 136.91	74.60, 88.78, 101.10	212.39, 212.39, 66.52
α, β, γ (°)	90, 90.6, 90	101.1, 101.5, 110.5	90, 90, 90
해상도 (Å)	136.90-1.84 (1.94-1.84) *	81.11-2.77 (2.92-2.77) *	106.19-1.91 (2.01-1.91)*
R_{sym} 또는 R_{merge}	0.063 (0.512)	0.062 (0.558)	0.089 (0.973)
$I / \sigma I$	12.7 (2.4)	12.1 (2.3)	12.8 (1.8)
완결도 (%)	96.4 (95.7)	97.8 (97.1)	93.8 (69.3)
중복도	3.8 (3.8)	2.2 (2.1)	7.4 (6.6)
세분화			
해상도 (Å)	136.9-1.85	81.11-2.77	27.96-1.91
반사(Reflections) 번호	90418	58936	107910
$R_{\text{work}} / R_{\text{free}}$	17.8/21.8%	19.9/27.1%	18.6/21.6%
r.m.s. 편차			
결합 길이 (Å)	0.010	0.010	0.010
결합 각 (°)	1.16	1.26	1.13
라마찬드란(Ramachandran)			
가장 우호적인	97.0%	91.2%	97.4%
허용되지 않음	0.3%	1.4%	0.1%

* 괄호 내 값은 최대-해상도 외피에 대한 것임

[0419]

[0420] C. 인간 TIGIT에 결합된 4.1D3 의 구조

[0421] TIGIT와의 복합체에서 4.1D3 Fab는 14 공간 그룹에서 결정화되고, 2개의 복합체는 비대칭 유니트에 있고 1.91 Å으로 회절되었다. 비대칭 유니트에서 2개의 개별 복합체의 오버레이는 개별 사본 사이에 주요 채 위치화에서 최소 변화만을 보여준다. 인간 TIGIT (도 6a)에 결합된 4.1D3의 구조는, 4.1D3이 입체적으로 PVR 결합 (도 6b 및 6c) 을 저해하는 것을 도시한다. 4.1D3과 TIGIT 사이의 물린 표면적은 대략적으로 1630Å^2 이다. 4.1D3 경쇄 상호작용은 TIGIT 잔기 77-82 주변에 클러스터되어 있고, CDR L1 Tyr27d 및 CDR L3 Tyr92, Ser93, Thr94, 및 Phe96은 TIGIT 잔기 Ile77, Pro79, Ser80, 및 Lys82와 접촉한다. CDR L2는 TIGIT와 임의의 접촉도 하지 않는다. 4.1D3 중쇄 상호작용은 주로 CDR H2 및 H3에 의해 매개되고 TIGIT와 보다 광범위하게 접촉하게 된다. 4.1D3 CDR H1 Asn32는 TIGIT Leu73과 접촉한다. 4.1D3 CDR H2 Tyr52, Arg52b, Phe53, Lys54, Tyr56, 및 Asp58 은 TIGIT 잔기 Thr55, Gln56, Asn58, Glu60, Asp63, Gln64, Leu65, Ile68, Asn70, Ser80, 및 His111과 접촉한다. 4.1D3 CDR H3 잔기 Tyr99, Asp100, Leu100a, Leu100b, 및 Ala100c는 TIGIT 잔기 Leu65, Ala67, Ile68, Leu73, His76, Ile77, Ser78, Pro79, 및 Lys82와 접촉한다. 4.1D3은 비극성 및 극성 상호작용의 조합을 사용하여 TIGIT와 상호작용한다. 경쇄 잔기 CDR L3 Thr94는 TIGIT Pro79 및 Ser80과 극성 접촉을 형성한다. 중쇄 CDR H2 잔기 Arg52b 및 Tyr56은 TIGIT 잔기 Asn58 및 Glu60과 수소 결합을 형성한다. 중쇄 CDR H3 잔기 Leu100a는 TIGIT His76과 수소 결합을 형성한다. 중쇄 CDR H2 잔기 Lys54 및 CDR H3 잔기 Asp100은 각각 TIGIT 잔기 Glu60 및 Lys82와 염 가교를 형성한다. 또한 도 6d 및 6e를 참조한다.

[0422] 4.1D3/TIGIT 복합체의 결정 구조를 기준으로, 4.1D3에 의해 접촉되는 TIGIT의 잔기 (즉, 4.1D3에 의해 결합되는 TIGIT의 에피토프 잔기) 및 TIGIT에 의해 접촉되는 4.1D3 잔기 (즉, TIGIT에 의해 접촉된 4.1D3의 파라토프 잔기)를 결정하였다. 하기 표 11 및 12는 TIGIT의 잔기, 및 3.7 Å의 접촉 거리 엄중도를 사용한 평가시 이들이

접촉하고 이 지점에서 반테르 발스 (비-극성) 상호작용 힘이 최고인 4.1D3의 경쇄 또는 중쇄 잔기를 보여준다.

표 11

[0423]

TIGIT의 에피토프 잔기 및 4.1D3의 경쇄 상의 이들의 상응하는 파라토프 잔기			
TIGIT		4.1D3 경쇄	
Ile	77	Tyr	27d
Pro	79	Tyr	92
		Ser	93
		Thr	94
Ser	80	Thr	94
Lys	82	Tyr	27d

표 12

[0424]

TIGIT의 에피토프 잔기 및 4.1D3의 중쇄 상의 이들의 상응하는 파라토프 잔기			
TIGIT		4.1D3 중쇄	
Thr	55	Phe	53
Gln	56	Phe	53
Asn	58	Arg	52b
		Tyr	56
Glu	60	Lys	54
		Tyr	56
Leu	65	Leu	100b
Ile	68	Leu	100a
Leu	73	Leu	100a
His	76	Tyr	99
		Asp	100
		Leu	100a
		Leu	100b
Ser	78	Leu	100b
Pro	79	Leu	100b
Ser	80	Asp	58
Lys	82	Asp	100
His	111	Phe	53

[0425]

인간 TIGIT 계면의 알라닌 스캐닝을 또한 수행하였고 TIGIT 잔기의 알라닌 돌연변이는 Gln53, Gln56, Glu60, Leu65, Ile68, Asn70, Leu73, His76, His111, Tyr113, 및 Thr117에 대해 만들어졌다. 야생형과 함께 이들 돌연변이는 4.1D3 Fab 단편으로의 결합에 대해 시험되었다. 본 실험에서, TIGIT 잔기 Glu60, Leu65, 및 Ile68의 돌연변이는 10배 초과로 4.1D3 결합을 감소시켰다 (도 7a, 7b, 및 7e). TIGIT 잔기 Gln56, Asn70, Leu73, His111, 및 Tyr113의 돌연변이는 1 내지 10배로 4.1D3 결합을 감소시켰다 (도 7a, 7b, 및 7e). TIGIT Gln53, His76, 및 Thr117의 돌연변이는 4.1D3 결합에 영향을 주지 않았다 (도 7a, 7b, 및 7e). 상기 분석은 결정 구조 분석과 일치하였고 상기 구조에서 TIGIT 잔기가 4.1D3과 상호작용하는 것으로 밝혀진 4.1D3 결합에 가장 영향을 미쳤다.D. 인간 TIGIT에 결합된 1A5의 구조

[0426]

TIGIT와의 1A5 Fab 복합체는 P1 공간 그룹에서 결정화되고, 4개의 복합체는 비대칭 유니트에 있고, 2.77 Å으로 회절되었다. 비대칭 유니트에서 4개의 개별 복합체의 오버레이는 개별 사본 사이에 주요 채 위치화에서 최소 변화만을 보여준다. 인간 TIGIT에 결합된 1A5의 구조 (도 8)는, 1A5가 PVR 결합을 입체적으로 방해하지만, 1A5이 결합하는 인간 TIGIT 상의 에피토프는 4.1D3의 것과 동일하지 않다 (도 9)는 것을 도시한다. 1A5와 TIGIT 사이의 묻힌 표면적은 대략적으로 $1715\text{\AA}^2$ 이다. TIGIT와 1A5 경쇄 상호작용은 주로 잔기 109와 119 사이에 클러스터되어 있고, 하나가 Glu60과 외부 (outlying) 접촉한다. 1A5 경쇄 CDR L1은 TIGIT 잔기 Ile109, Thr117, 및 Thr119와 접촉하는 단일 접촉 잔기 Trp32를 갖는다. 1A5 CDR L2 잔기 Lys50은 TIGIT Glu60과 접촉한다. 1A5

CDR L3 잔기 Gly91, Gln92, Ser93, 및 Tyr94는 TIGIT 잔기 Thr112, Tyr113, Pro114, Asp115, Gly116 및 Thr117과 접촉한다. 10A7 중쇄의 경우, CDR H1 잔기 Thr30 및 Asp31은 TIGIT 잔기 Leu73과 접촉한다. 10A7 CDR H2 잔기 Tyr52, Val53, Ser54, Tyr58, 및 Tyr59는 TIGIT 잔기 Gln53, Thr55, Asp72, Leu73, 및 Tyr113과 접촉한다. 10A7 CDR H3 잔기 Phe97, Arg98, Pro100, 및 Trp100a는 TIGIT 잔기 Gln56, Asn58, Glu60, Asp63, Gln64, Leu65, Ile68, Leu73, His76, 및 His111과 접촉한다. 1A5와 TIGIT 간의 접촉은 주로 천연적으로 비극성이고, 2개의 예외는 1A5 CDR H2 잔기 Ser54와 TIGIT 잔기 Asp72 간의 수소 결합 및 1A5 CDR H3 잔기 Arg98과 TIGIT 잔기 Glu60 간의 염 가교이다.

[0427]

1A5/TIGIT 복합체의 결정 구조를 기준으로, 1A5에 의해 접촉되는 TIGIT의 잔기 (즉, 1A5에 의해 결합되는 TIGIT의 에피토프 잔기) 및 TIGIT에 의해 접촉되는 1A5 잔기 (즉, TIGIT에 의해 접촉된 1A5의 파라토프 잔기)를 결정하였다. 하기 표 13 및 14는 TIGIT의 잔기, 및 3.7 Å의 접촉 거리 엄중도를 사용한 평가시 이들이 접촉하고 이 지점에서 반데르 발스 (비-극성) 상호작용 힘이 최고인 1A5의 경쇄 또는 중쇄 잔기를 보여준다.

표 13

[0428]

TIGIT의 에피토프 잔기 및 1A5의 경쇄 상의 이들의 상응하는 파라토프 잔기			
TIGIT		1A5 경쇄	
Thr	112	Tyr	94
Tyr	113	Tyr	94
Pro	114	Tyr	94
Gly	116	Gln	92
Thr	117	Trp	32
		Gly	91
		Gln	92

표 14

[0429]

TIGIT의 에피토프 잔기 및 1A5의 중쇄 상의 이들의 상응하는 파라토프 잔기			
TIGIT		1A5 중쇄	
Gln	53	Tyr	58
Thr	55	Tyr	52
		Tyr	58
Gln	56	Phe	97
		Arg	98
		Pro	100
Asn	58	Arg	98
Glu	60	Arg	98
Leu	65	Arg	98
Asp	72	Tyr	52
		Val	53
		Ser	54
Leu	73	Thr	30
		Asp	31
Tyr	113	Tyr	58
		Tyr	59

[0430]

TIGIT 계면의 알려진 스캐닝을 또한 수행하였고 TIGIT 잔기의 알려진 돌연변이는 Gln53, Gln56, Glu60, Leu65, Ile68, Asn70, Leu73, His76, His111, Tyr113, 및 Thr117에 대해 만들어졌다. 야생형과 함께 이들 돌연변이는 1A5 Fab 단편으로의 결합에 대해 시험되었다. 본 실험에서, TIGIT 잔기 Gln56, Glu60, Leu65, Ile68, 및 Tyr113의 돌연변이는 10배 초과로 1A5 결합을 감소시켰다 (도 7a, 7b, 및 7d). TIGIT 잔기 Leu73, His76, Asn70, His111, 및 Thr117의 돌연변이는 1 내지 10배로 1A5 결합을 감소시켰다 (도 7a, 7b, 및 7d). TIGIT Gln53의 유일한 돌연변이는 1A5 결합에 영향을 미치지 않았다 (도 7a, 7b, 및 7d 참조). 상기 분석은 결정 구조 분석과 일치하였고 상기 구조에서 다수의 TIGIT 잔기가 1A5와 상호작용하는 것으로 밝혀진 1A5 결합에 가장 영

향을 미쳤다. E. 인간 TIGIT에 결합된 10A7의 구조

[0431] 10A7 Fab/TIGIT 복합체는 P21 스페이스 그룹에서 결정화되고, 비대칭 유니트에 2개의 10A7/TIGIT 복합체가 있고 1.85Å으로 회절된다. 2개의 복합체의 오버레이는 TIGIT 및 10A7 둘 다에 대한 주요 채 위치화에서 최소의 차이만을 보여준다. 인간 TIGIT에 결합된 10A7의 구조 (도 10a)는 10A7이 PVR 결합을 입체적으로 방해하지만 (도 10b), 10A7이 결합하는 인간 TIGIT 상의 에피토프는 4.1D3 또는 1A5의 것과 동일하지 않다 (도 9). 10A7와 TIGIT 사이의 묻힌 표면적은 대략적으로 1420 Å²이다. TIGIT 접촉 잔기는 Leu65와 Ile77 사이에 클러스터링되어 있고, 2개의 외부 10A7 CDR이 TIGIT Gln56 및 Pro87과 접촉한다. 경쇄 CDR L1은 6개의 아미노산 삽입물을 갖고 잔기 Tyr27d, Gly27f, Val28, Lys29, 및 Leu32를 활용하여 TIGIT 잔기 Gln56, Leu65, Ile68, Asn70, Leu73, His76, Ser78, Ile77, 및 Pro79와 접촉하게 된다. CDR L2만이 Tyr50 및 Ile53을 통해 TIGIT His76, Ile77, 및 Pro79와 2개의 접촉을 만든다. CDR L3 Gly91, Ile92, Asn93, 및 Asn94는 TIGIT 잔기 Asp72, Leu73, 및 His76과 접촉한다. 중쇄 CDR에 대해, 어떠한 H1 잔기도 TIGIT와 접촉하지 않는다. CDR H2에 대해, Phe50 및 Arg52는 Asn70, Ala71, Asp72, Leu73, 및 Gly74와 접촉한다. CDR H3에 대해, 잔기 Arg95, Leu97, Gly98, His99, 및 Asn100은 TIGIT 잔기 Leu73, Gly74, Trp75, His76, Ile77, 및 Pro87과 접촉한다. 전체적으로, 10A7 경쇄와 TIGIT 간의 상호작용은 천연적으로 주로 소수성이고, CDR L2 Tyr50 하이드록실 그룹과 Ile77의 골격 카보닐 간에 하나의 수소 결합이 있다. 10A7 중쇄에 대해, 극성 접촉은 Arg52와 TIGIT Ala71 및 Asp72의 골격 카보닐 그룹 사이에서, 그리고 Arg95와 Gly74 및 Trp75의 골격 카보닐 그룹 사이에서 발견된다.

[0432] 10A7/TIGIT 복합체의 결정 구조를 기준으로, 10A7에 의해 접촉되는 TIGIT의 잔기 (즉, 10A7에 의해 결합되는 TIGIT의 에피토프 잔기) 및 TIGIT에 의해 접촉되는 10A7 잔기 (즉, TIGIT에 의해 접촉된 10A7의 파라토프 잔기)를 결정하였다. 하기 표 15 및 16는 TIGIT의 잔기, 및 3.7 Å의 접촉 거리 엄중도를 사용한 평가시 이들이 접촉하고 이 지점에서 반테르 발스 (비-극성) 상호작용 힘이 최고인 10A7의 경쇄 또는 중쇄 잔기를 보여준다.

표 15

[0433]

TIGIT의 에피토프 잔기 및 10A7의 경쇄 상의 이들의 상응하는 파라토프 잔기			
TIGIT		10A7 경쇄	
Asp	72	Asn	94
Leu	73	Gly	91
		Ile	92
His	76	Tyr	27d
		Leu	32
		Tyr	50
Ile	77	Tyr	50
Pro	79	Glu	30
		Tyr	50
		Ile	53

표 16

[0434]

TIGIT의 에피토프 잔기 및 10A7의 중쇄 상의 이들의 상응하는 파라토프 잔기			
TIGIT		10A7 중쇄	
Ala	71	Arg	52
		Phe	58
Asp	72	Arg	52
Leu	73	Arg	52
		Arg	95
		Asn	100
Gly	74	Arg	52
Trp	75	Arg	95
		Leu	97
		Gly	98
		His	99
His	76	Gly	98

		Asn	100
Ile	77	Gly	98
Pro	87	Leu	97

[0435] TIGIT 계면의 알라닌 스캐닝을 또한 수행하였고 TIGIT 잔기의 알라닌 돌연변이는 Gln53, Gln56, Glu60, Leu65, Ile68, Asn70, Leu73, His76, His111, Tyr113, 및 Thr117에 대해 만들어졌다. 야생형과 함께 이들 돌연변이는 10A7 Fab 단편으로의 결합에 대해 시험되었다. 본 실험에서, Leu73Ala 및 His76Ala 돌연변이만이 10배 초과로 10A7 결합에 영향을 미쳤다 (도 7a-7c). 열거된 다른 잔기의 돌연변이는 10A7 결합에 상당한 영향을 미치지 않았다(도 7a-7c). 이것은 TIGIT에 결합된 10A7의 결정 구조와 밀접하게 일치하였고, 여기서, Leu73 및 His76은 직접적으로 10A7에 의해 결합된 에피토프에서 발견되었다.F. 항-TIGIT 항체 4.1D3, 1A5, 및 10A7은 고유의 에피토프에서 TIGIT를 인지한다

[0436] 상기 기술된 구조적 연구는, 3개의 항-TIGIT 항체 4.1D3, 1A5, 및 10A7이 고유 에피토프에서 TIGIT를 인식하고, 이는 이들의 개별 작용적 성질 및 특성을 설명할 수 있다는 것을 예증한다. 하기 표 17에 나타난 바와 같이, 예를 들어, 4.1D3은 1A5 또는 10A7 항체에 의해 결합되지 않는 잔기 Ser78, Ser80, 및 Lys82에서 TIGIT에 결합한다. 도 11은 구조적 렌더링이고, 이는 TIGIT의 잔기 Ser78, Ser80, 및 Lys82가 4.1D3에 의해 친밀하게 접촉되지만 1A5 또는 10A7에 의해 접촉되지 않음을 보여준다.

표 17

[0437]

4.1D3, 1A5, 및 10A7 항-TIGIT 항체에 대한 3.7Å 내 TIGIT의 에피토프 잔기		
4.1D3	1A5	10A7
	53	
55	55	
56	56	
58	58	
60	60	
65	65	
68		
		71
	72	72
73	73	73
		74
		75
76		76
77		77
78		
79		79
80		
82		
		87
111		
	112	
	113	
	114	
	116	
	117	

[0438] 실시예 7. 면역 세포 상의 TIGIT, PD-1, 및 CD226 발현의 특성 분석이어서, 본원 발명자들은 다색 유동 세포측정을 사용하여 다발성 골수종 (MM) 환자의 골수 표본으로부터 기원하는 CD4+ 및 CD8+ T 세포 상에 TIGIT, PD-1, 및 CD226의 발현을 특성분석하였다. 세포는 MM 환자로부터 입수된 동결된 골수로부터 분리하였다 (n=10). 시험된 MM 환자들 중 2명은 진단시 및 차도가 있을시 샘플을 수거하였다. 건강한 공여자로부터 동결된 골수를 대조군으로서 사용하였다 (n=8). 이들 실험에서, 골수 샘플은 하기의 형광성으로 접합된 단클론성 항체를 사용하여 염색하였다: BV605 (PD-1), Alexa Fluor 488 (FoxP3), PE-DNAM-1 (CD226), PE-Cy7 (CD45), BUV737 (CD8),

PerCP-eF710 (CD4), APC (TIGIT), 브릴리언트 바이올렛 421 (NKp46), 브릴리언트 바이올렛 421 (CD56), 브릴리언트 바이올렛 510 (CD3), 브릴리언트 바이올렛 510 (CD38), PE-Cy7 (CD319), PE (CD19), 및 LIVE/DEAD FixableNear-IR 죽은 세포 염색 (Life Technologies, ThermoFisher).

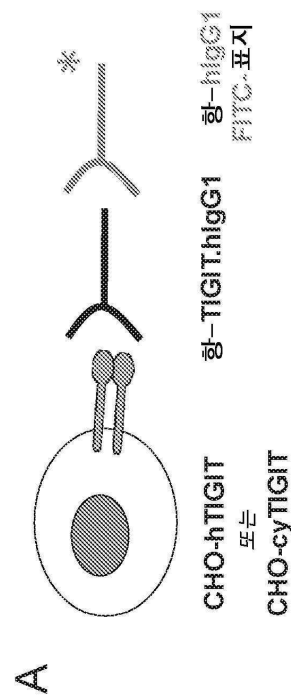
[0439] TIGIT, PD-1, 및 CD226은 건강한 환자의 말초 혈액으로부터 수득된 CD4+ 및 CD8+ T 세포와 비교하여 MM 환자의 골수로부터 수득된 CD4+ 및 CD8+ T 세포 상에서 고도로 발현되는 것으로 나타났다 (도 12). MM 환자의 골수로부터 수득된 CD4+ 및 CD8+ T 세포는 또한 TIGIT 및 PD-1 둘 다를 동시 발현하는 것으로 결정하였다 (도 13). 상기 발현 패턴이 주어지는 경우, 본 발명의 항-TIGIT 항체는 단독치료요법으로서 또는 추가의 치료제, 예를 들어, PD-1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, MPDL3280A (아테조리주맙))와의 조합으로서 면역-관련 질환 또는 암 (예를 들어, 골수종, 예를 들어, MM)을 갖는 환자를 치료하는데 유용하다.

[0440] 기타 구현예

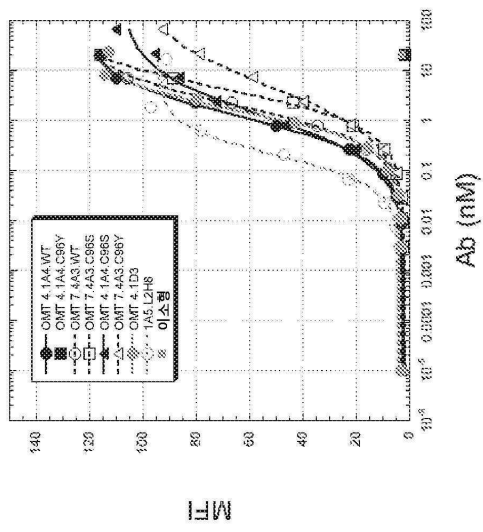
[0441] 비록 전술한 발명이 이해의 명확함을 위해 설명 및 실시예로서 일부 상세히 기재되었지만, 설명 및 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 다양한 다른 구현예가 상기 제공된 일반 기재에 따라 수행될 수 있는 것으로 이해된다. 본원에서 인용된 모든 특허 및 과학적 문헌의 개시내용은 전체적으로 참고로 명확히 편입된다.

도면

도면1a

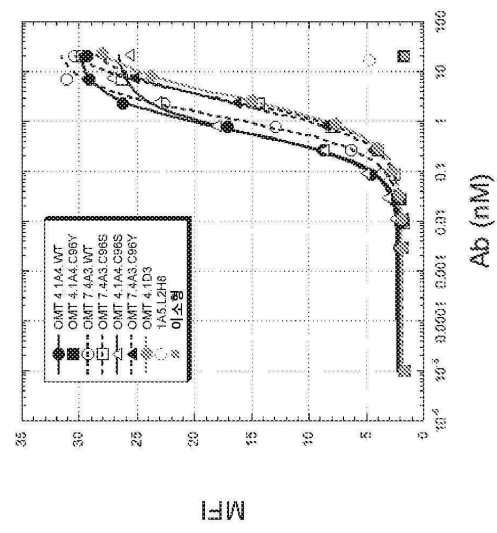


도면1b



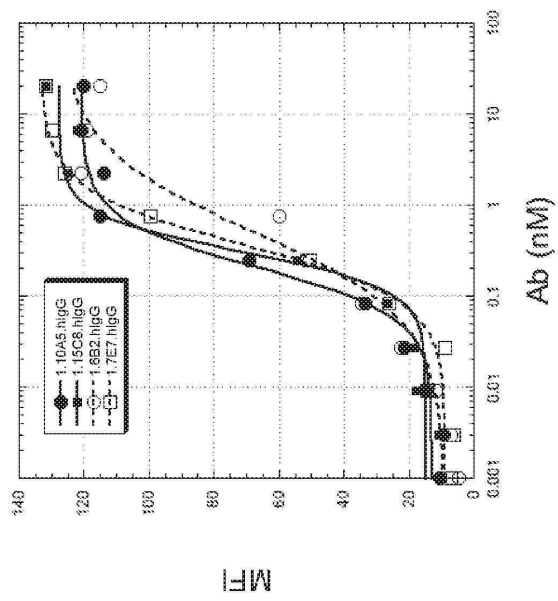
B

도면1c



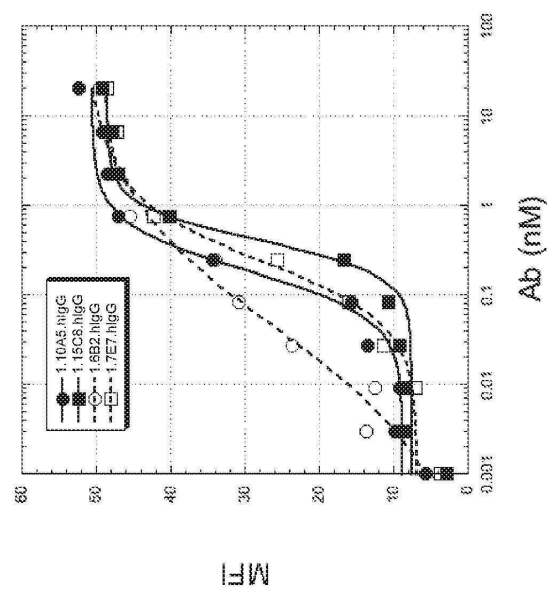
C

도면1d



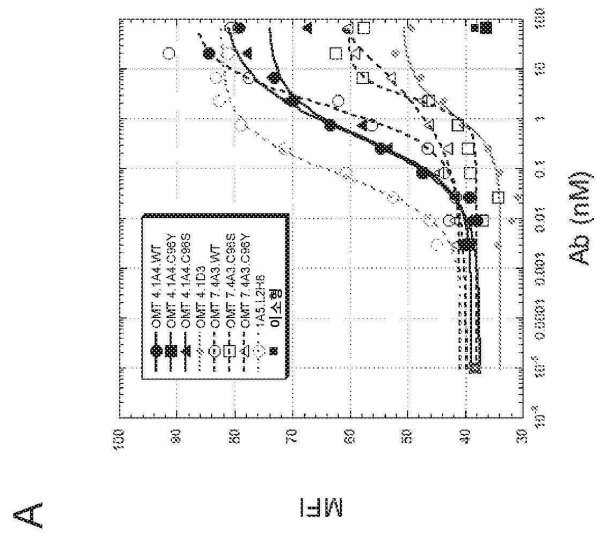
D

도면1e

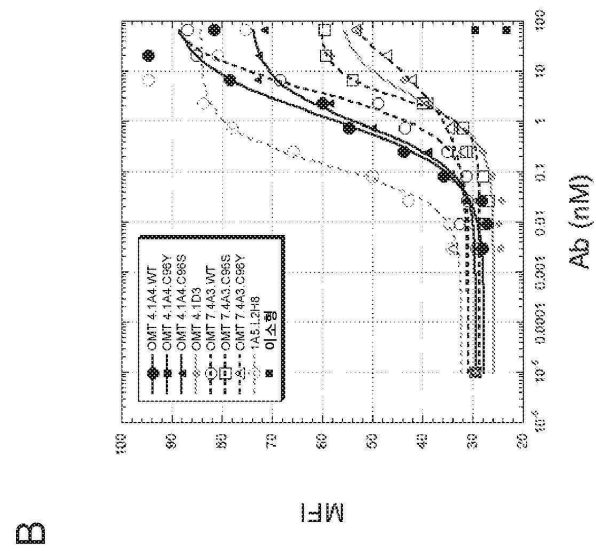


E

도면2a

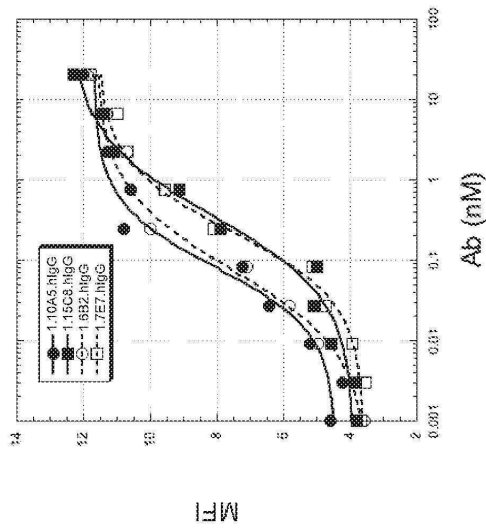


도면2b



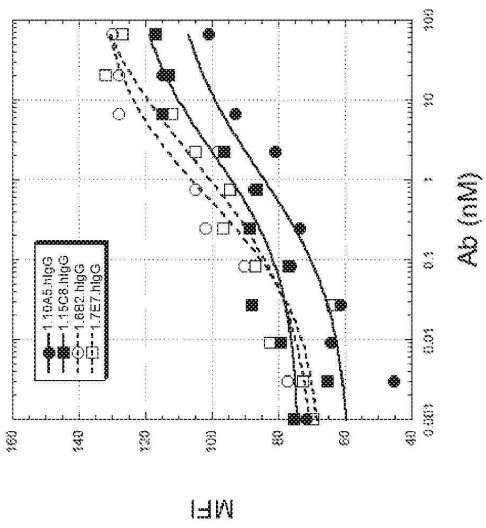
도면2c

C

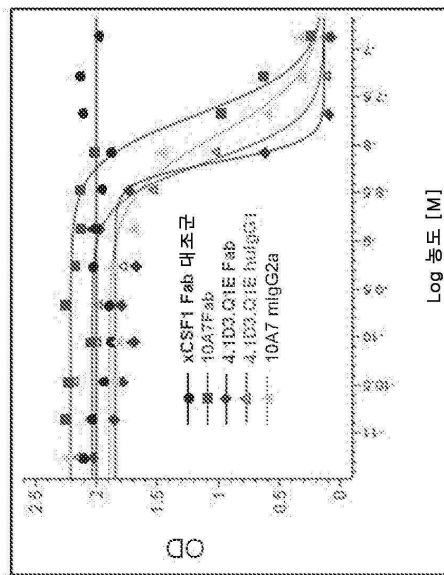


도면2d

D

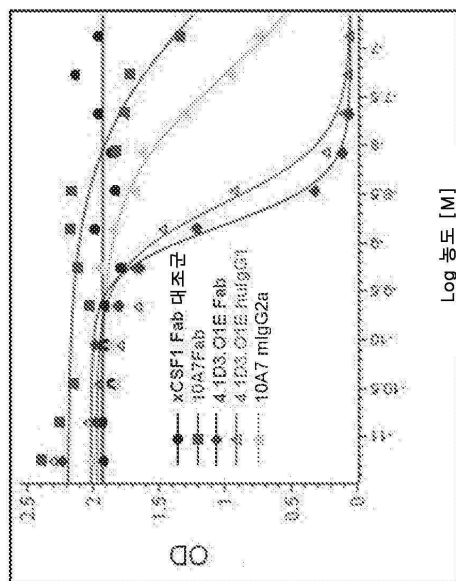


도면3a



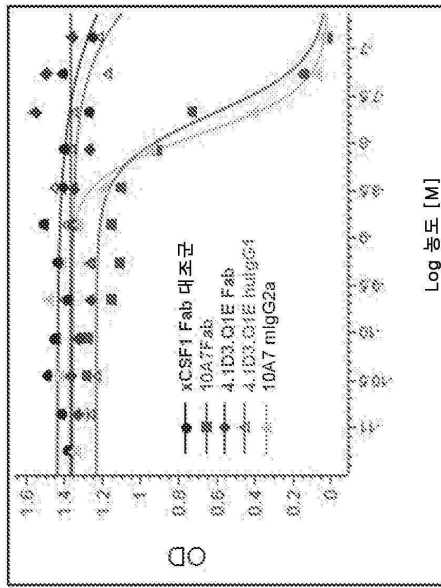
A

도면3b



B

도면3c

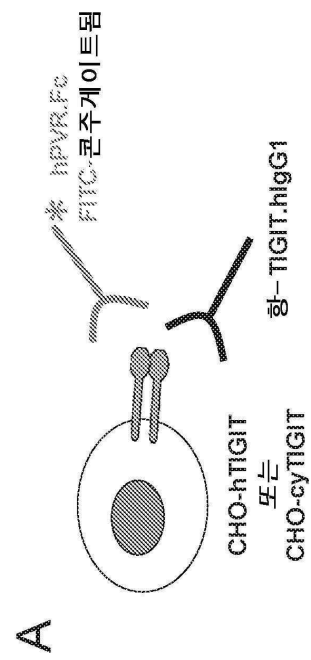


C

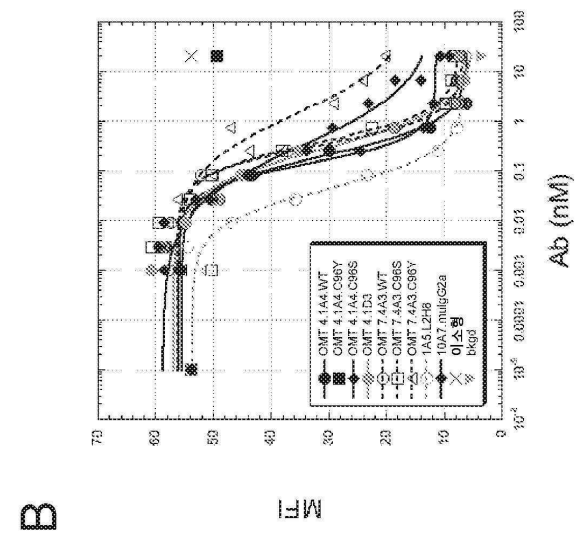
도면3d

항-TIGIT	ELISA 차단 인간 PVR-Fc:Bio- TIGIT-AviFlag IC50, nM	ELISA 차단 시노물구스 PVR-Fc:Bio- TIGIT-AviFlag IC50, nM	ELISA 차단 마우스 PVR- Fc:TIGIT-His IC50, nM
10A7Fab	21.2	>133	20.9
10A7 mlgG2a	12.9	55.7	12.6
4.1D3.Q1E Fab	6.9	1.5	>133
4.1D3.Q1E hulgG1	6.9	2.6	>133
xCSF1 Fab 대조군	>133	>133	>133

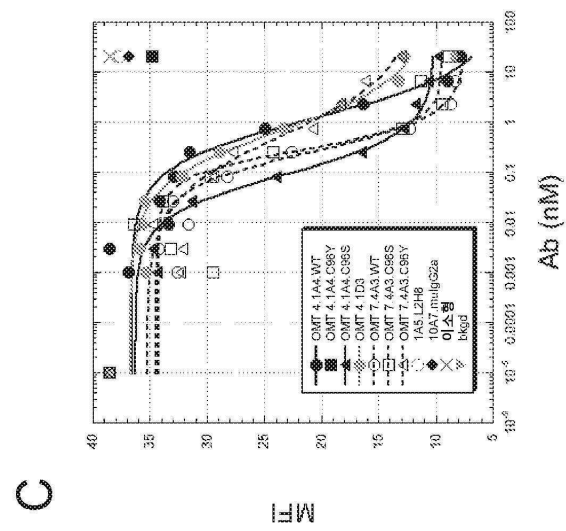
도면4a



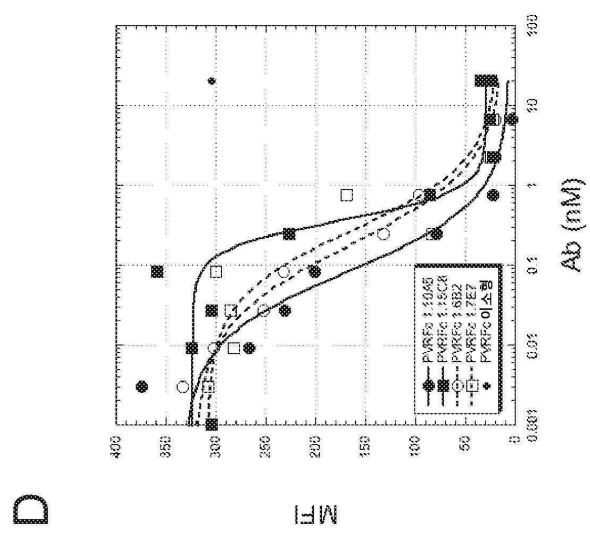
도면4b



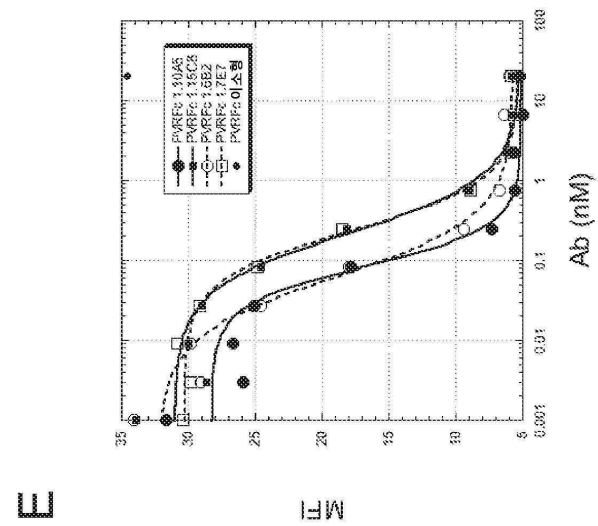
도면4c



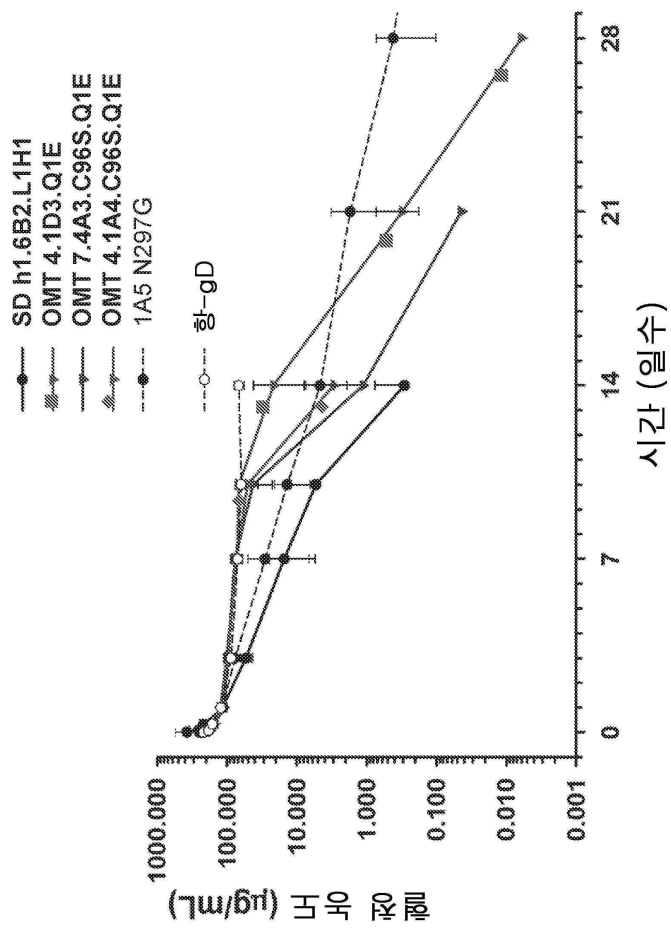
도면4d



도면4e



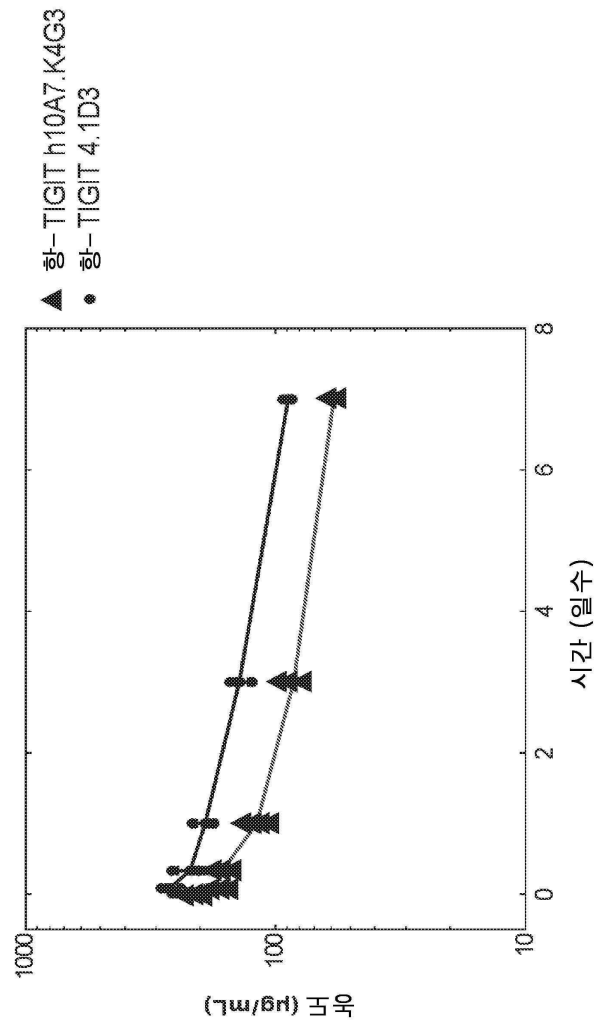
도면5a



도면5b

항-TIGIT 변이체	AUC _{INF} (일 • µg/mL)	CL (mL/일/kg)	C _{max} (ug/mL)
항-gD	3480 ± 1450	3.19 ± 1.18	216 ± 26.7
1A5 N297G	735 ± 166	14.1 ± 2.85	376 ± 168
SD h1.6B2.L1H1	512 ± 88.7	19.9 ± 3.75	246 ± 22.1
OMT 4.1D3.Q1E	1200 ± 88.5	8.39 ± 0.64	214 ± 11.1
OMT 7.4A3.C96S.Q1E	973 ± 128	10.4 ± 1.44	218 ± 18.5
OMT 4.1A4.C96S.Q1E	1016 ± 123	9.93 ± 1.21	206 ± 22.9

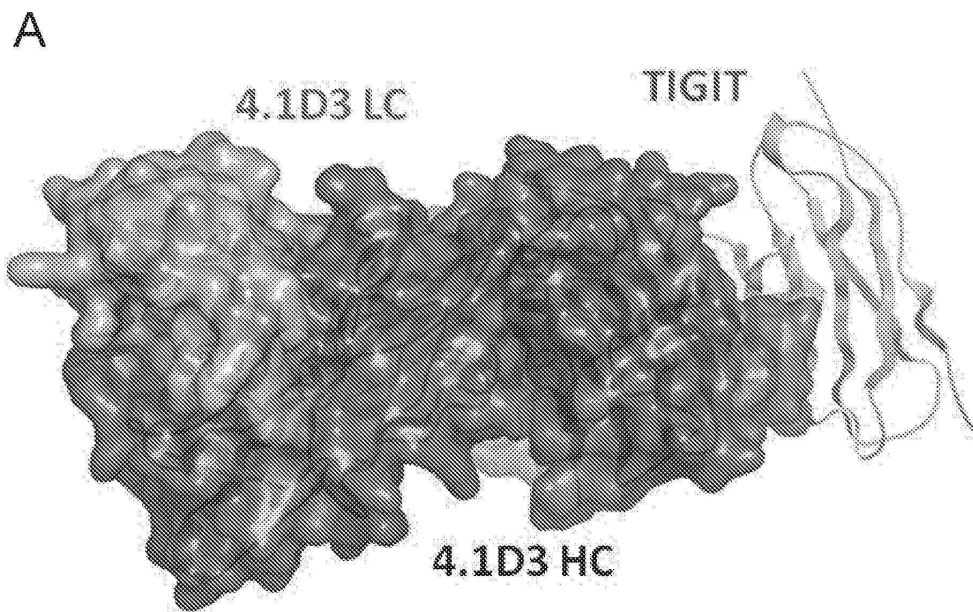
도면5c



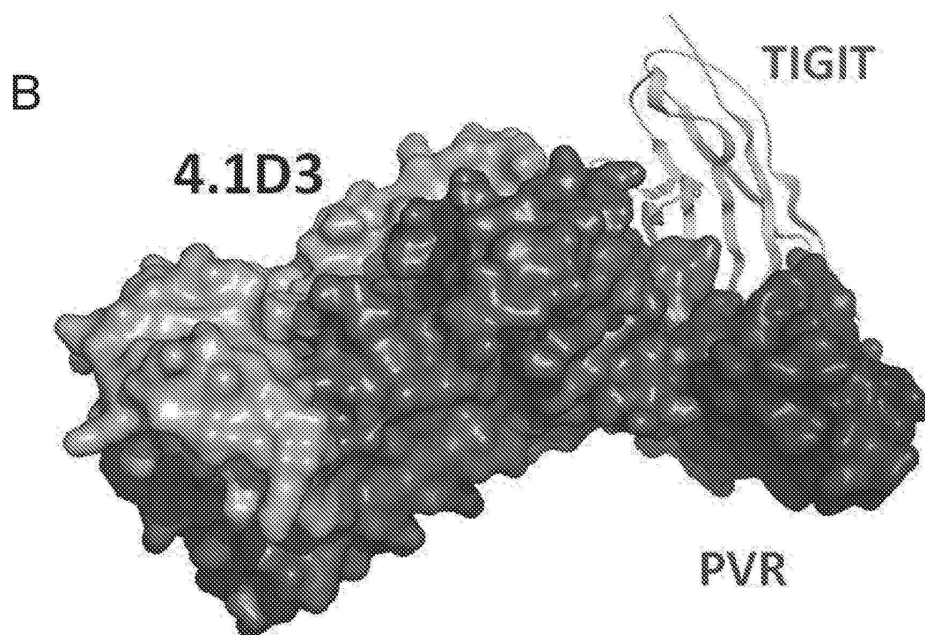
도면5d

AUC _{D0-7} (일*ug/mL)	
평균 (SD)	
항-TIGIT h10A7.K4G3	641 (SD, 34)
항-TIGIT 4.1D3	1,006 (SD, 49)

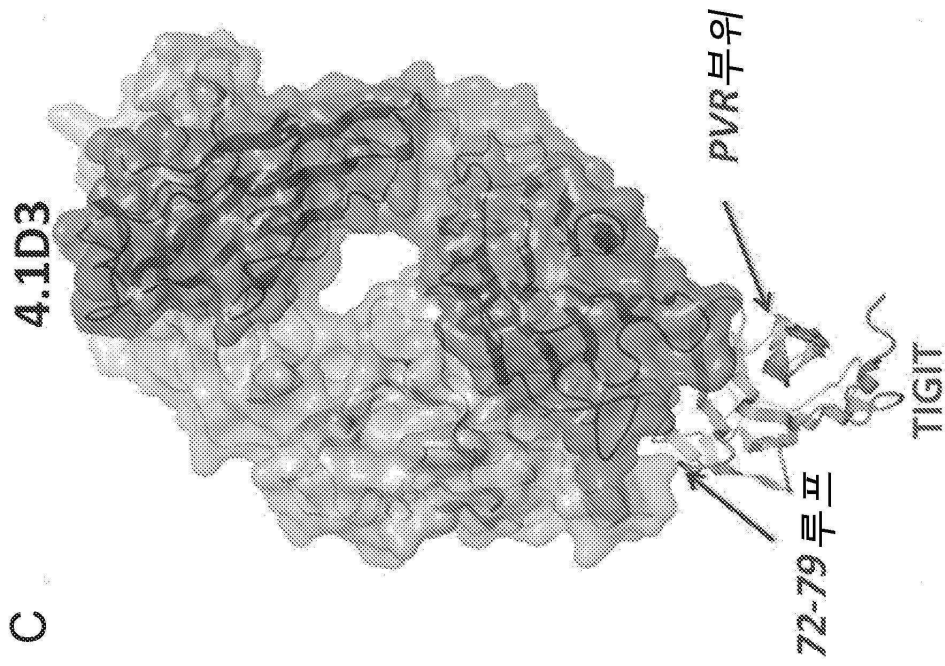
도면6a



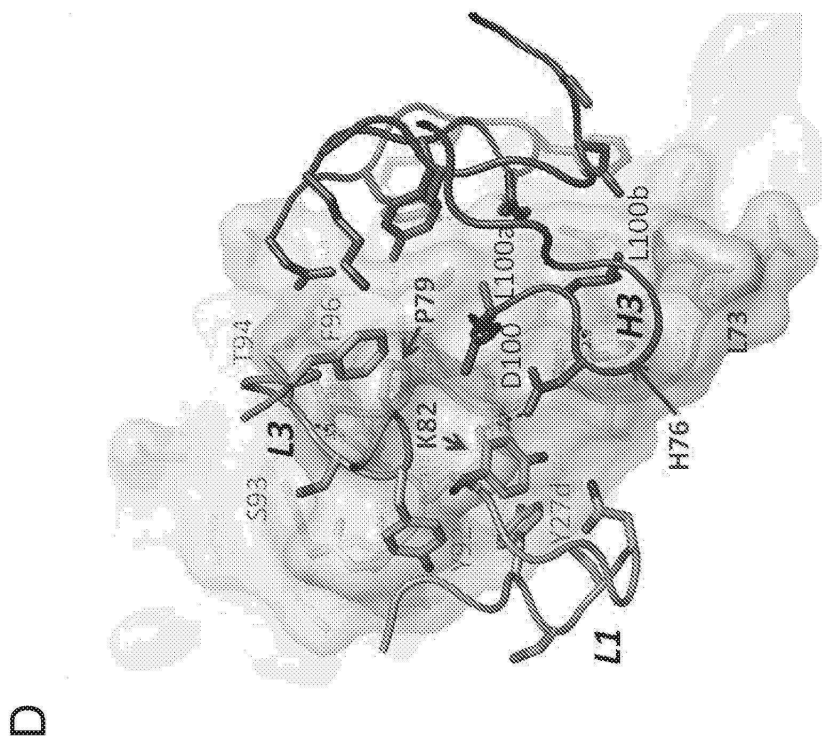
도면6b



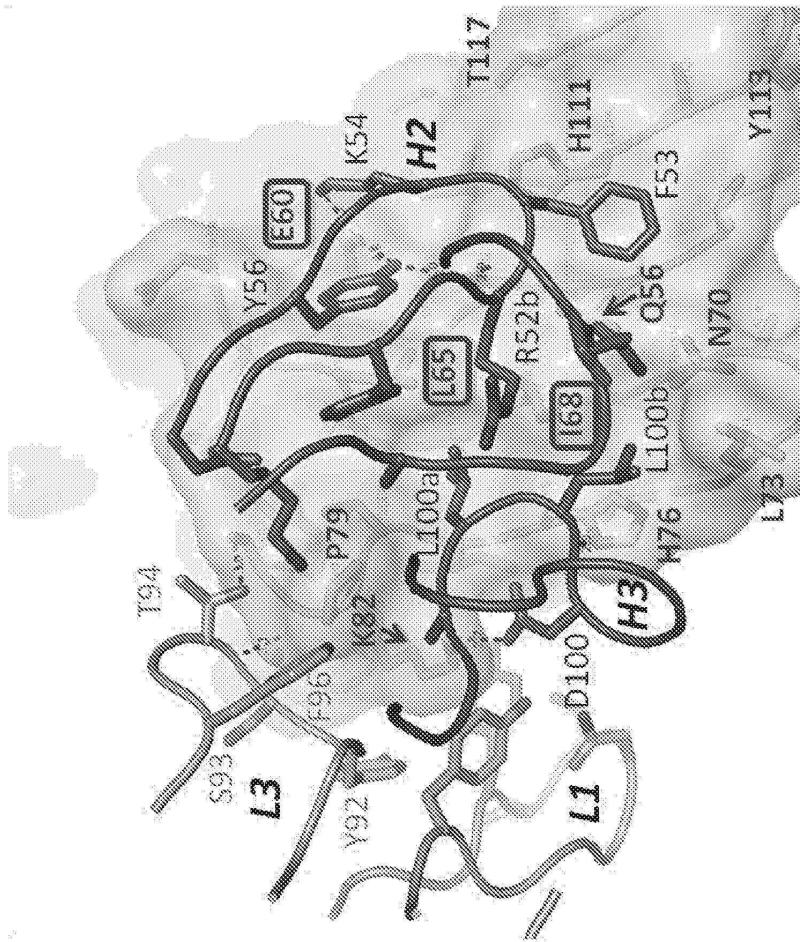
도면6c



도면6d



도면6e



도면 7a

h7E7.15a#2a	결합 친화도 KD(nM)[N=2]						
	키메라 10A7	h1A5.12H8	4.1D3	7.4A3.C96S	4.1A4.C96S	h6B2.12H5	h7E7.15a#2a
WT	44.7 ± 20.1	4.4 ± 0.9	0.5 ± 0.03	1.8 ± 1.1	30.8 ± 0.9	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1
Q53A	32.0 ± 5.7	5.1 ± 1.7	0.8 ± 0.3	> 100	> 500	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1
Q56A	29.5 ± 5.0	> 500	2.7 ± 0.9	23.7 ± 11.4	1.4 ± 0.1	1.3 ± 0.1	2.1 ± 0.3
E60A	40.3 ± 8.6	> 500	6.1 ± 0.4	4.8 ± 1.5	7.8 ± 0.1	2.4 ± 0.3	0.7 ± 0.1
L65A	10.6 ± 2.3	50.6 ± 4.0	8.8 ± 1.1	3.9 ± 1.6	42.8 ± 2.9	3.0 ± 0.8	1.0 ± 0.4
I68A	17.1 ± 3.5	> 500	10.5 ± 0.2	4.9 ± 1.8	28.6 ± 2.6	11.5 ± 1.1	0.9 ± 0.3
N70A	24.3 ± 5.7	13.2 ± 3.5	1.7 ± 0.8	10.7 ± 8.7	> 500	2.8 ± 0.1	1.6 ± 0.6
L73A	> 500	41.0 ± 8.3	1.3 ± 0.8	6.4 ± 4.9	82.9 ± 8.9	> 100	44.9 ± 5.9
H76A	> 500	22.3 ± 5.4	0.7 ± 0.3	4.2 ± 1.9	44.5 ± 10.0	> 100	1.0 ± 0.1
H111A	33.3 ± 4.5	12.6 ± 3.7	1.9 ± 1.4	151.2 ± 75.3	85.0 ± 7.6	1.3 ± 0.1	1.8 ± 0.6
Y113A	55.5 ± 16.4	> 500	2.8 ± 1.5	> 100	> 500	2.5 ± 0.6	3.0 ± 1.1
T117A	36.4 ± 6.4	22.7 ± 1.1	0.7 ± 0.4	3.3 ± 1.6	37.9 ± 4.3	1.1 ± 0.1	0.8 ± 0.1

A

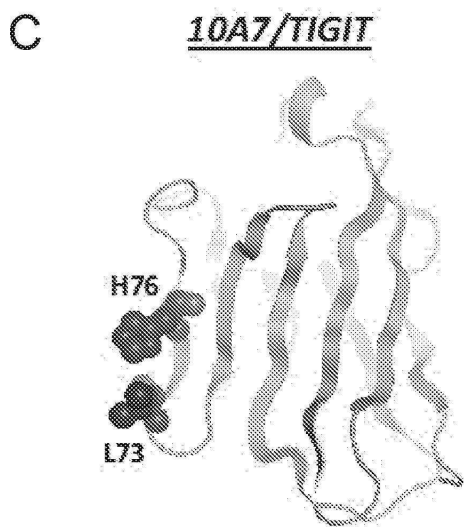
도면 7b

hTERT 돌연변이체	결합 친화도 하락 vs. WT [N=2]									
	키메라 10A7	h1A5.L2H8	4.1D3	7.4A3.C96S	4.1A4.C96S	h6B2.L2H5	h7E7.L5atf9a			
WT	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Q52A	0.7	1.2	1.6	>56	>16.2	1.3	2.0	1.3	2.0	2.0
Q56A	0.7	>114	5.4	13.2	0.1	1.9	5.3	1.9	5.3	5.3
E60A	0.9	>114	12.2	2.7	0.3	3.4	1.8	3.4	1.8	1.8
L65A	0.2	11.5	17.6	2.2	1.4	4.3	2.5	4.3	2.5	2.5
I68A	0.4	>114	21.0	2.7	0.9	16.4	2.3	16.4	2.3	2.3
N70A	0.5	3.0	3.4	5.9	>16.2	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
L73A	>11	9.3	2.6	3.8	2.7	>142.9	112.2	>142.9	112.2	112.2
H76A	>11	5.1	1.4	2.3	1.4	>142.9	2.5	>142.9	2.5	2.5
H111A	0.7	2.9	3.8	84.0	2.8	1.9	4.5	1.9	4.5	4.5
Y113A	1.2	>114	5.6	>56	>16.2	3.6	7.5	3.6	7.5	7.5
T117A	0.8	5.2	1.4	1.8	1.2	1.6	2.0	1.6	2.0	2.0

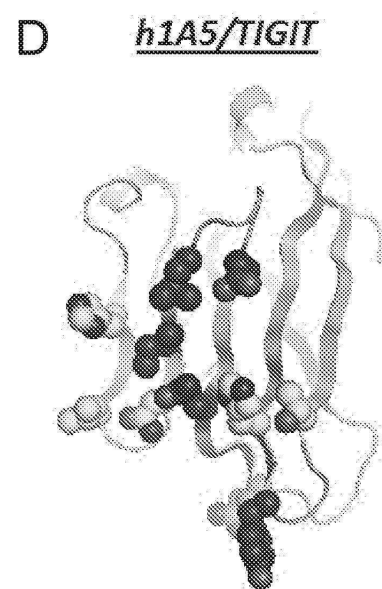
키:

>10 배수 하락
1-10 배수 하락

도면7c

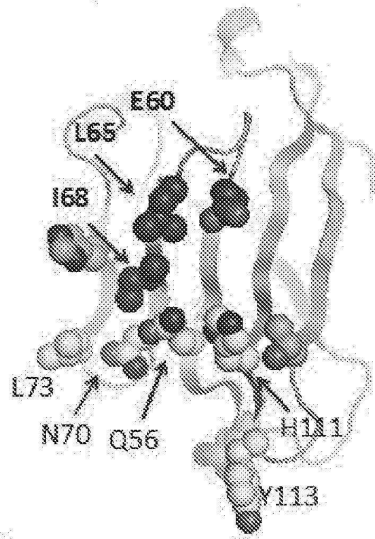


도면7d



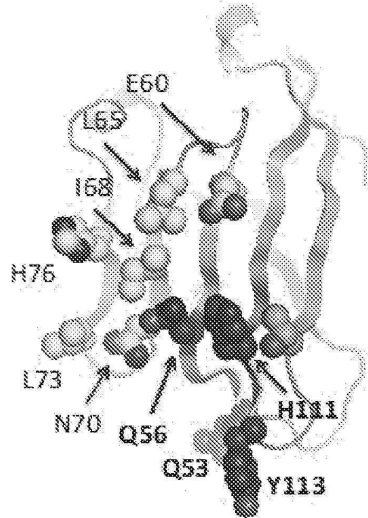
도면7e

E 4.1D3/TIGIT

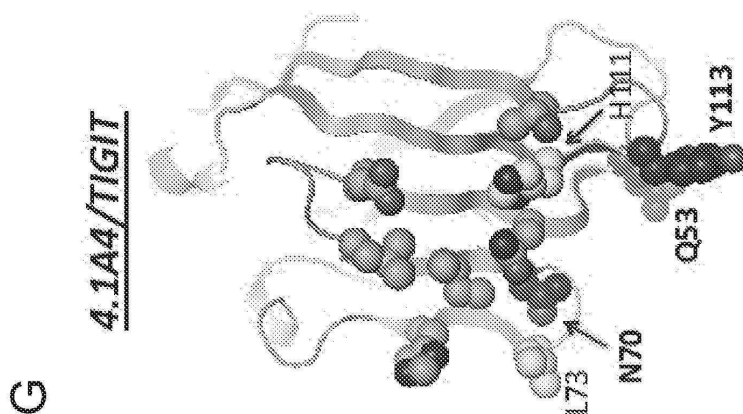


도면7f

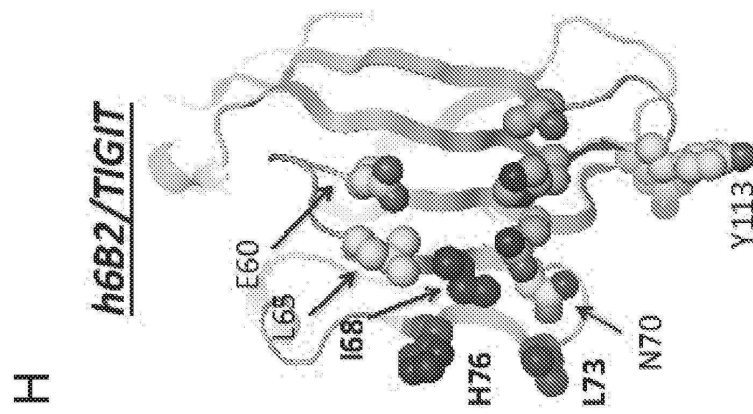
F 7.4A3/TIGIT



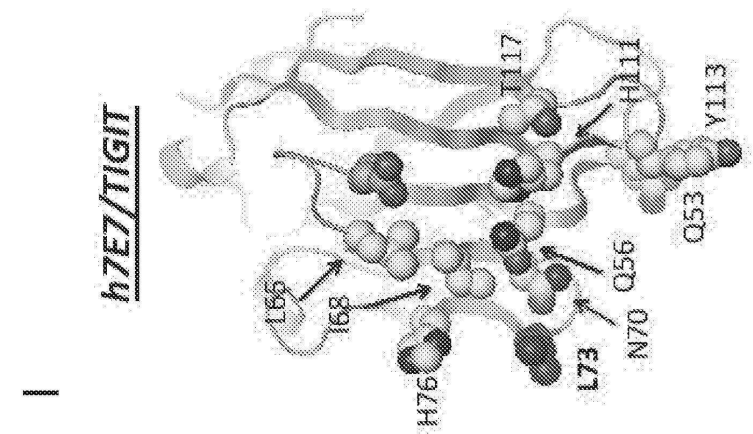
도면7g



도면7h

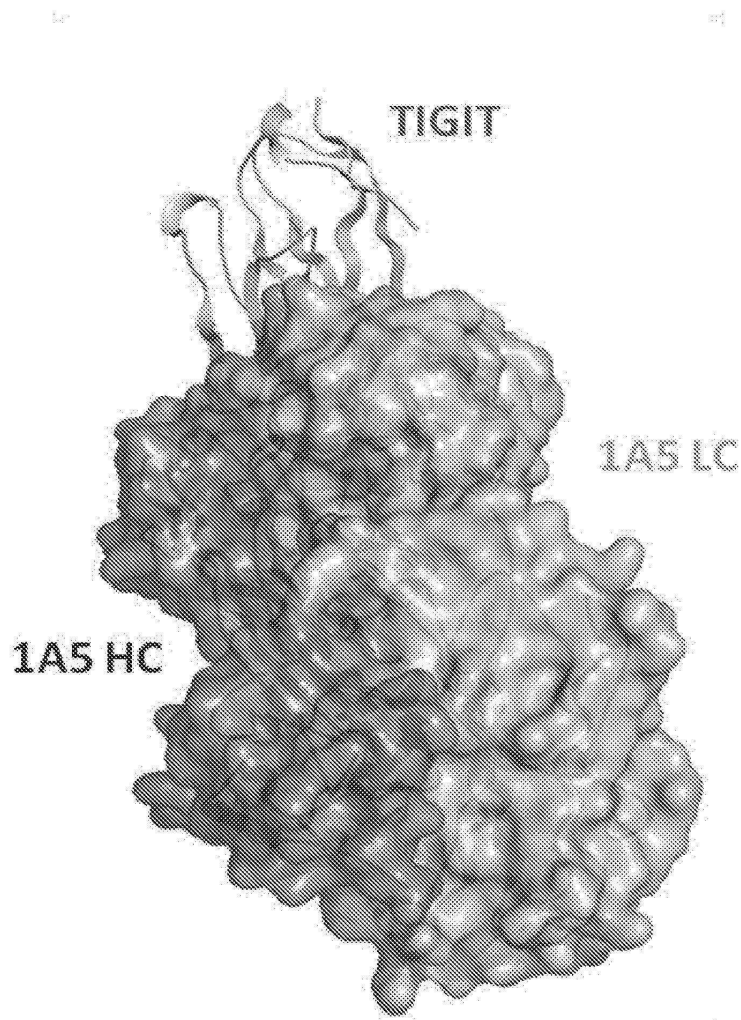


도면7i

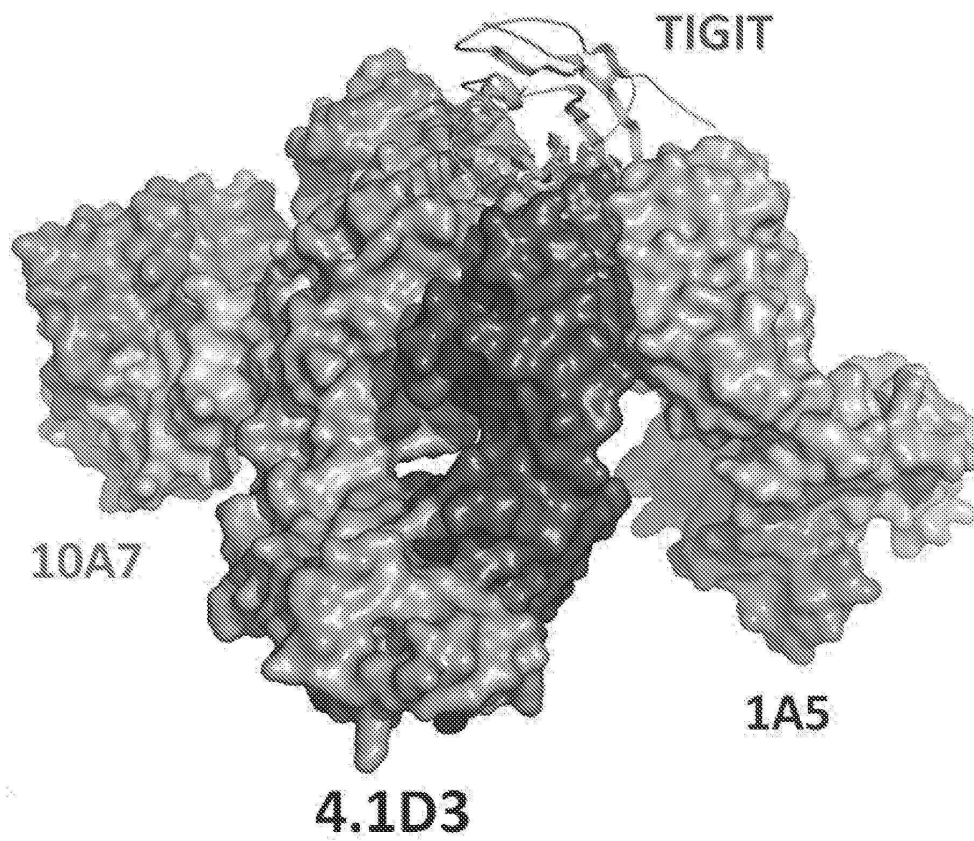


도면8

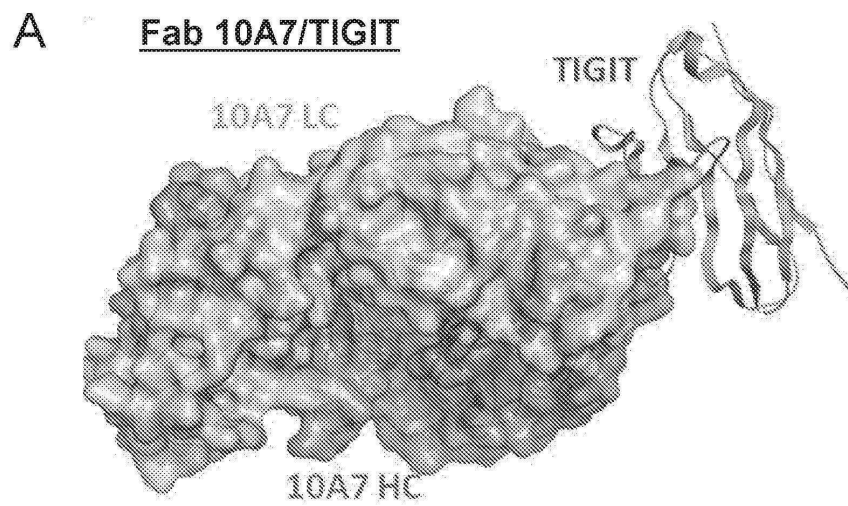
Fab 1A5/TIGIT



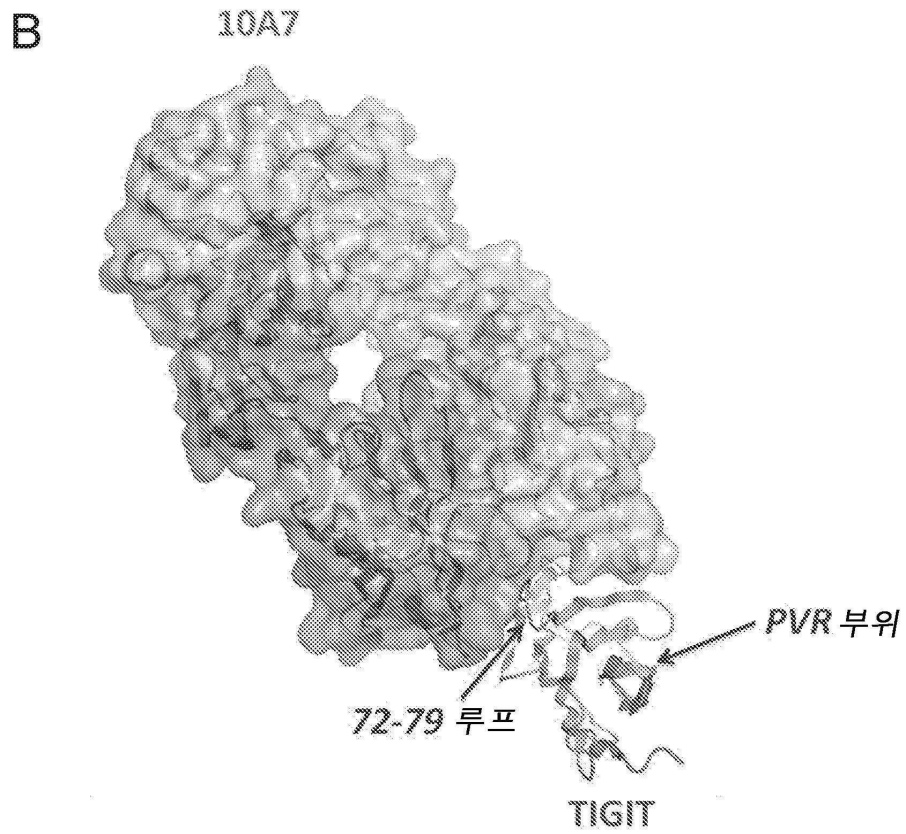
도면9



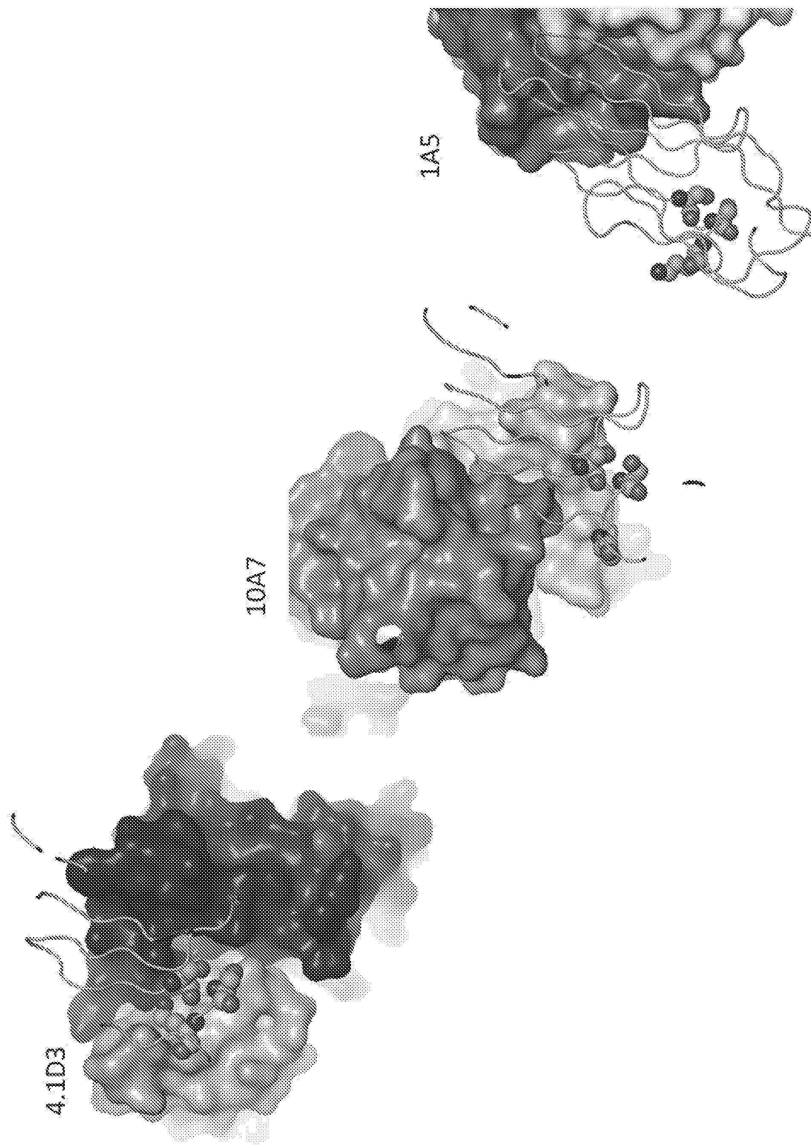
도면10a



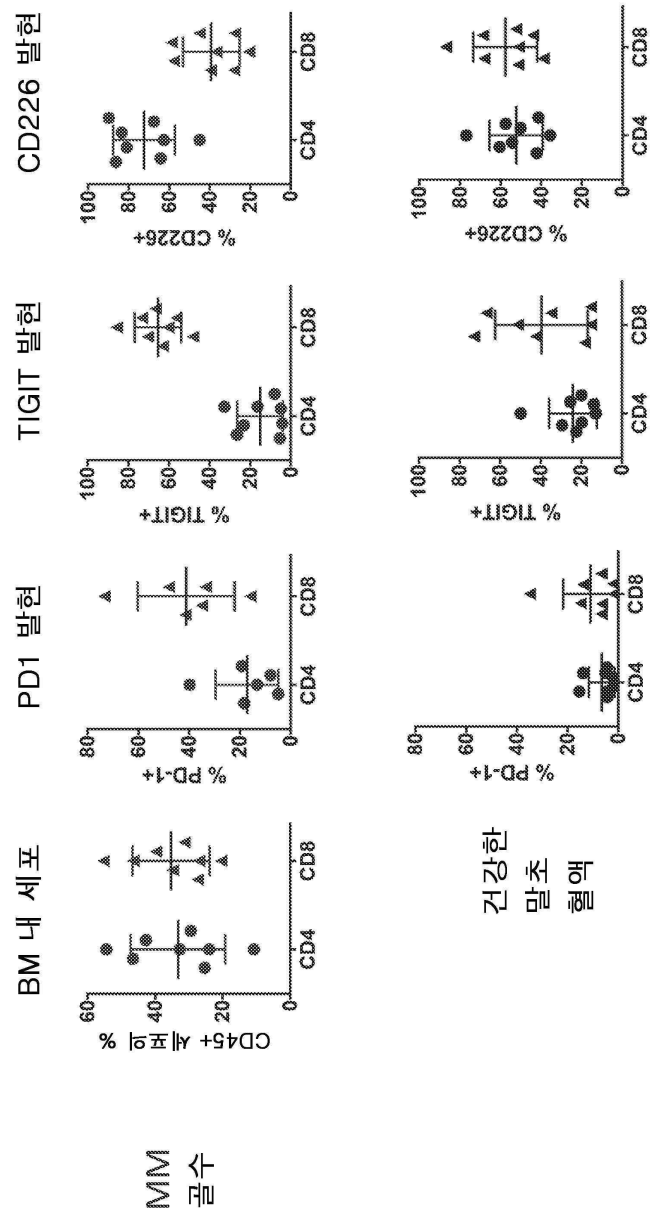
도면10b



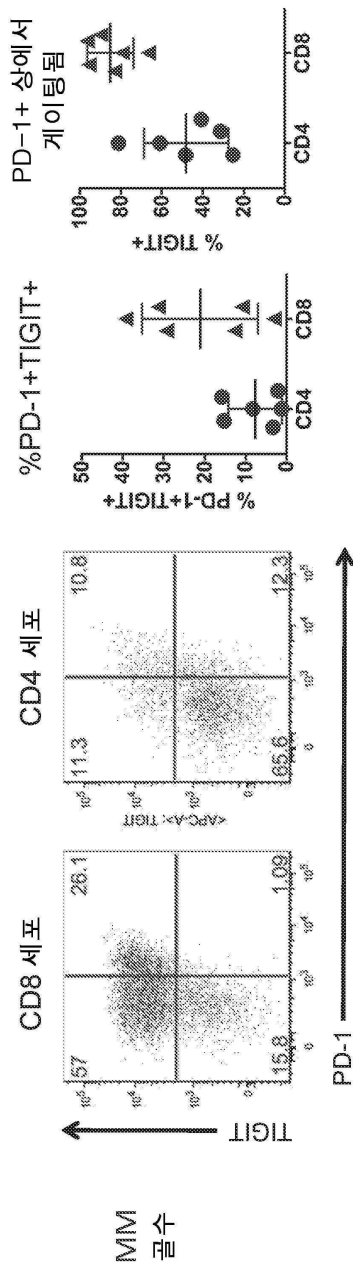
도면11



도면12



도면13



서열 목록

- <110> Genentech, Inc.
F. Hoffmann-La Roche AG
- <120> ANTI-TIGIT ANTIBODIES AND METHODS OF USE
- <130> 50474-120W03
- <150> US 62/369,299
- <151> 2016-08-01
- <150> US 62/233,230
- <151> 2015-09-25
- <160> 354

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Lys Thr Tyr Tyr Arg Phe Lys Trp Tyr Ser Asp Tyr Ala Val Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Thr Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 5

<211

> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 7

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 8

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

1 5 10 15

<210> 9

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 11

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Xaa is Gln or Glu

<400> 11

Xaa Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly

1 5 10

<210> 13

<211> 32

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 13
 Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Gln
 1 5 10 15
 Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys Thr Arg
 20 25 30

<210> 14
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 14
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 15
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 15
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
 20 25 30

<210> 16
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 16
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser
 20 25 30
 <210> 17

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 17

Ser Tyr Pro Met Asn

1 5

<210> 18
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 18

Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 19
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 19

Thr Gly Gly His Thr Tyr Asp Ser Tyr Ala Phe Asp Val

1 5 10

<210> 20
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 20

Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 21

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 21
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Xaa is Cys, Ser, or Tyr
<400> 22

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Xaa Asn
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 23

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Ser Asn
1 5

<
<210> 24
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 24

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

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

<210> 25
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 25

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

1 5 10

<210> 26

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Cys Asn

1 5

<210> 29

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 30

<211> 23

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<400> 30

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 31

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

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

1 5 10 15

<210> 32

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 34

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

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

100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 35

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu

35 40 45

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

Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ser Thr Thr Tyr Asp Leu Leu Ala Gly Pro
 100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 36
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 36

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

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

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

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

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

Lys

<210> 37

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln His Leu His Gly Tyr Pro Ser
 85 90 95
 Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 39
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 39
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Asp Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Pro Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe
 50 55 60
 Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Gly Gly His Thr Tyr Asp Ser Tyr Ala Phe Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 40
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 40

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

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

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

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

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

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

85 90 95

Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 41

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Asn Tyr Pro Met Asn

1 5

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Ser Pro Ala Tyr Ala Gln Asp Phe Thr

1 5 10 15

Glu

<210> 43

<211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 43

Thr Ala Ile Thr Ser Val Tyr His Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 44
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 44

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

<210> 45
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 45

Gly Ala Thr Thr Leu Gln Ser
 1 5

<210> 46
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <220><221> MOD_RES

<222> (8)
 <223> Xaa is Cys, Ser, or Tyr
 <400> 46

Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Xaa Ser
 1 5

<210> 47
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 47

Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Cys Ser

1 5

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Ser Ser

1 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Tyr Ser

1 5

<210> 50

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Xaa is Glu or Gln

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 51

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

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

1 5 10

<210> 52

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Thr Thr Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 54

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 55

<

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

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

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

20 25 30

<210> 56

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 57

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

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

1 5 10 15

<210> 58

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Glu Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 60

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Ser Pro Ala Tyr Ala Gln Asp Phe

50 55 60

Thr Glu Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Ala Ile Thr Ser Val Tyr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 62
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Pro Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Ser Pro Ala Tyr Ala Gln Asp Phe
50 55 60
Thr Glu Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Ala Ile Thr Ser Val Tyr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 63

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Leu Asn Ser His Pro Ser

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 64

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

85 90 95
 Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 65
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 65

Gln His Leu His Gly Tyr Pro Tyr Asn

1 5

<210> 66
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Val Gln Gly Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 67

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 68

Thr Tyr Gly Met Gly Val Ser

1 5

<210> 69

<211> 16

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 69

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

1 5 10 15

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 70

Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 71

<211> 11

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 71

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn Ile Ala

1 5 10

<210> 72

<211> 7

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 72

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 73

Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr Pro

1 5

<210> 74

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Xaa is Glu or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (10)

<223> Xaa is Ala or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (11)

<223> Xaa is Ile or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (12)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (13)

<223> Xaa is Lys or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (15)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (16)

<223> Xaa is His or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (23)

<223> Xaa is Ser or Thr

<400> 74

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

1 5 10 15
Thr Leu Xaa Leu Thr Cys Xaa Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser

20 25 30

<210> 75
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<220><221> MOD_RES
<222> (6)
<223> Xaa is Pro or Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (7)
<223> Xaa is Glu or Gly
<220><221> MOD_RES
<222> (9)
<223> Xaa is Ala or Gly
<400> 75

Trp Ile Arg Gln Pro Xaa Xaa Lys Xaa Leu Glu Trp Leu Ala

1 5 10
<210> 76

<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<220><221> MOD_RES
<222> (4)
<223> Xaa is Ile or Val
<220><221> MOD_RES
<222> (5)
<223> Xaa is Ser or Thr
<220><221> MOD_RES
<222> (8)

<223> Xaa is Ala or Thr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)
 <223> Xaa is Lys or Asn
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)
 <223> Xaa is Asp or Asn
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)
 <223> Xaa is Ala or Val
 <220><
 221> MOD_RES
 <222> (14)
 <223> Xaa is Phe or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)
 <223> Xaa is Asn or Thr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> Xaa is Met or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (19)
 <223> Xaa is Asn or Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)
 <223> Xaa is Met or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (22)
 <223> Xaa is Pro or Thr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (23)
 <223> Xaa is Thr or Val
 <400> 76

Arg Leu Thr Xaa Xaa Lys Asp Xaa Ser Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Leu Xaa

1 5 10 15
Xaa Thr Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
20 25 30

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 77

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 78

<211> 30

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 78

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

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25 30

<210> 79

<211> 14

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 79

Trp Ile Arg Gln Pro Ser Glu Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 80

<211> 32

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 80

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

1 5 10 15
Val Thr Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His

20 25 30

<210> 81

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 81

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser

20 25 30

<210> 82

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 82

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 83

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 83

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

1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His

20 25 30

<210> 84

<211> 32

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 84
 Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Ala Ser Lys Asn Gln Ala Val Leu Thr
 1 5 10 15
 Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
 20 25 30

<210> 85
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 85

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

<210> 86
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 86

Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Ala Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
 1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
 20 25 30

<210> 87
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 87

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

1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His

20 25 30

<210> 88

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Xaa is Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Xaa is Gln or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (9)

<223> Xaa is Lys or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)

<223> Xaa is Leu or Met

<220><221> MOD_RES

<222> (13)

<223> Xaa is Ala or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Xaa is Ile or Met

<220><

221> MOD_RES

<222> (22)

<223> Xaa is Asn or Thr

<400> 88

Xaa Ile Xaa Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Xaa Ser Xaa Ser Val Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Arg Val Thr Xaa Xaa Cys

20

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Xaa is Lys or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (9)

<223> Xaa is Ala or Ser

<400

> 89

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

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 90

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Xaa is Asp or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (7)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)

<223> Xaa is Gly or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (17)

<223> Xaa is Phe or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (22)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (24)

<223> Xaa is Ala or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (27)

<223> Xaa is Ala or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (29)

<223> Xaa is Phe or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (30)

<223> Xaa is Phe or Tyr

<400> 90

Gly Val Pro Xaa Arg Phe Xaa Gly Xaa Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1	5	10	15
Xaa Thr Ile Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Xaa Tyr Cys			
	20	25	30

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Xaa is Gln or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (7)

<223> Xaa is Leu or Val

<400> 91

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 92

<211> 23

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 92

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys

20

<210> 93

<211> 15

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 93

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

1 5 10 15

<210> 94

<211> 32

<

212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 94

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 95
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 95

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 96
 <211> 23
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 96

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
 20

<210> 97
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 97

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 98
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 98

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 99

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 99

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 100

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 101

<211> 121

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 101

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Asn Val Thr Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 102

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

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

Pro Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 103

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 103

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

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

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

 115 120
 <210> 104
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 104

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

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

85 90 95
Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 105

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 105

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 106

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 106

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 107

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 107

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

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

	115	120
<210>	108	
<211>	107	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic Construct	
<400>	108	

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

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

<210>	109
<211>	107
<212>	PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 109
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn
 20 25 30
 Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr
 85 90 95
 Pro Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 110
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 110
 Thr Tyr Gly Met Gly Val Ser

1 5
 <210> 111
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 111
 Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
 1 5 10 15
 <210> 112
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 112

Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 113

<211> 11

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 113

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn Ile Ala

1 5 10

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 114

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 115

Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr Pro

1 5

<210> 116

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Xaa is Glu or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (3)
 <223> Xaa is Ser or Thr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)
 <223> Xaa is Ala or Gly
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)
 <223> Xaa is Ile or Leu
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)
 <223> Xaa is Leu or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)
 <223> Xaa is Lys or Gln
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)
 <223> Xaa is Ser or Thr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)

<223> Xaa is His or Gln
 <220><221> MOD_RES
 <222> (19)
 <223> Xaa is Ser or Thr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (23)
 <223> Xaa is Ser or Thr
 <400> 116

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

1 5 10 15

Thr Leu Xaa Leu Thr Cys Xaa Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr

20 25 30

<210> 117
 <211> 14
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Xaa is Pro or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (7)

<223> Xaa is Glu or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (9)

<223> Xaa is Ala or Gly

<400> 117

Trp Ile Arg Gln Pro Xaa Xaa Lys Xaa Leu Glu Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 118

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Xaa is Ile or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (10)

<223> Xaa is Lys or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (11)

<223> Xaa is Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (13)

<223> Xaa is Ala or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Xaa is Phe or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (16)

<223> Xaa is Asn or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (17)

<223> Xaa is Met or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Xaa is Met or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (22)

<223> Xaa is Pro or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (23)

<223> Xaa is Thr or Val

<400> 118

Arg Leu Thr Xaa Xaa Lys Asp Thr Ser Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Leu Xaa

1 5 10 15

Xaa Thr Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His

20 25 30

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 119

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 120

<211> 30

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 120

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr

20 25 30

<210> 121

<211> 14

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 121

Trp Ile Arg Gln Pro Ser Glu Lys Gly Leu Glu Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 122

<211> 32

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 122

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

1 5 10 15

Val Thr Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His

20 25 30

<210> 123

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 123

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr

20 25 30

<210> 124

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 124

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 125

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 125

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

1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His

20 25 30

<210> 126

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic Construct

<400> 126

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

1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His

20 25 30

<210> 127

<211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 127
 Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
 1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
 20 25 30

<210> 128
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 128
 Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
 1 5 10 15
 Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala His
 20 25 30

<210> 129

<211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Xaa is Glu or Asn
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)
 <223> Xaa is Ala or Lys
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)
 <223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (11)

<223> Xaa is Leu or Met

<220><221> MOD_RES

<222> (13)

<223> Xaa is Ile or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (15)

<223> Xaa is Ile or Pro

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (19)

<223> Xaa is Ala or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Xaa is Leu or Met

<220><221> MOD_RES

<222> (22)

<223> Xaa is Asn or Ser

<400> 129

Xaa Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ser Xaa Gly

1 5 10 15

Xaa Arg Xaa Thr Xaa Xaa Cys

20

<210> 130

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Xaa is Pro or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)

<223> Xaa is Ala or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)

<223> Xaa is Gln or Arg

<400> 130

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

1 5 10 15

<210> 131

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Xaa is Ile or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Xaa is Ala or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (7)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)

<223> Xaa is Gly or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (22)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (24)

<223> Xaa is Ala or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (27)

<223> Xaa is Ala or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (29)

<223> Xaa is Phe or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (30)

<223> Xaa is Phe or Tyr

<400> 131

Gly Xaa Pro Xaa Arg Phe Xaa Gly Xaa Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 132

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Xaa is Gln or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (7)

<223> Xaa is Leu or Val

<400> 132

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 133

<211> 23

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 133

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys

20

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 134

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

1 5 10 15

<210> 135

<211> 32

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 135

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20

25

30

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 136

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 137

<211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 137
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20
 <210> 138
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 138

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 139
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 139

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 140
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 140

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 141

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 141

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 142

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 143

<211> 121

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 143

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Arg Ser Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Asn Asp Gln Ala
65 70 75 80

Phe Leu Asn Val Thr Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 144

<211> 107

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 144

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Ile Ser Ile Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 145

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 145

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 146

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 146

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

 85 90 95
Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 147

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 147

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Arg Ser Arg Leu Thr Val Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 148

 $\langle 211 \rangle$ 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 148

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Ser Ile Trp Trp Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala His Thr Gly Gly Ala Val Ile Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 149

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 149

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

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

100 105
 <210> 150
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 150

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

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

100 105
 <210> 151
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 151

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr

85 90 95

Pro Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 152

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 152

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Lys Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ile Tyr Asn Ser Pro Tyr

	85	90	95
Pro Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	
<210>	153		
<211>	5		
<212>	PRT		
<213>	Rattus norvegicus		
<400>	153		
Glu Tyr Ser Ile Tyr			
1	5		
<210>	154		
<211>	17		
<212>	PRT		
<213>	Rattus norvegicus		
<400>	154		
Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe Lys			
1	5	10	15
Asn			
<210>	155		
<211>	8		
<212>	PRT		
<213>	Rattus norvegicus		
<400>	155		
Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe			
1	5		
<210>	156		
<211>	11		
<212>	PRT		
<213>	Rattus norvegicus		
<400>	156		
Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr Leu Val			
1	5	10	
<210>	157		

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 157
 Asn Thr Asp Asn Leu Gln Ser

1 5
 <210> 158
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 158
 Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr

1 5
 <210> 159
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)
 <223> Xaa is Gln or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)
 <223> Xaa is Ala or Pro
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)
 <223> Xaa is Leu or Val
 <220><221> MOD_RES

<222> (12)
 <223> Xaa is Lys or Gln
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)
 <223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MOD_RES
 <222> (20)
 <223> Xaa is Leu or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (25)
 <223> Xaa is Ser or Thr
 <400> 159
 Glu Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Xaa Gly Tyr Thr Phe Thr
 20 25 30
 <210
 > 160
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)
 <223> Xaa is Ala or Arg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)
 <223> Xaa is Gly or Lys
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)
 <223> Xaa is Arg or Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)
 <223> Xaa is Ile or Trp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)

<223> Xaa is Ile or Met

<400> 160

Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Xaa Gln Xaa Leu Glu Xaa Xaa Gly

1 5 10

<210> 161

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Xaa is Ala or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Xaa is Ile or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Xaa is Ala or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (10)

<223> Xaa is Ala or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (16)

<223> Xaa is Glu or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Xaa is Arg or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (27)

<223> Xaa is Thr or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (29)

<223> Xaa is Phe or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Xaa is Ala or Thr

<400> 161

Arg Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Thr Ser Xaa Xaa Thr Ala Tyr Met Xaa

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Xaa Cys Xaa Arg

20 25 30

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Xaa is Thr or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Xaa is Leu or Met

<220><221> MOD_RES

<222> (9)

<223> Xaa is Ala or Val

<400> 162

Trp Gly Gln Gly Xaa Xaa Val Thr Xaa Ser Ser

1 5 10

<210> 163

<211> 30

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 163

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 164

<211> 14

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 164

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

1 5 10

<210> 165

<211> 32

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 165

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 166

<211> 11

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 166

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Ala Ser Ser

1 5 10

<210> 167

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 167

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 168

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 168

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile Gly

1 5 10

<210> 169

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 169

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 170

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 170

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

1 5 10

<210> 171

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 171

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

1 5 10

<210> 172

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 172

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 173

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 174

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 174

Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 175

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 175

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 176

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 176

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 177

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 177

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 178

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 179

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 179

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 180

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Xaa is Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Xaa is His or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (10)

<223> Xaa is Phe or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Xaa is Ile or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (22)

<223> Xaa is Ser or Thr

<400> 180

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Xaa Xaa Cys

20

<210> 181

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Xaa is Leu or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Xaa is Glu or Lys

<400> 181

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

1 5 10 15

<210> 182

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Xaa is Ile or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (14)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (15)

<223> Xaa is Phe or Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (27)

<223> Xaa is Ala or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (31)

<223> Xaa is Phe or Tyr

<400> 182

Gly Xaa Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Xaa Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Xaa Cys

20 25 30

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Xaa is Gln or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (7)

<223> Xaa is Leu or Val

<400> 183

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 184

<211> 23

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 184

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys

20

<210> 185

<211> 15

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 185

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

1 5 10 15

<210> 186

<211> 32

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 186

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 187

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 188

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 188

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 189

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 189

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

1 5 10 15

<210> 190

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 190

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 191

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 191

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 192

<211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Seq_193
 <400> 192
 Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys
 20 25 30

<210> 193
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 193
 Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 194
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 194
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 195
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 195

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 196

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 197

<211> 117

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Lys Gln Ser Leu Glu Ile Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Val Met

100 105 110

Val Thr Ala Ser Ser

115

<210> 198

<211> 106

<212>

PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 198

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Thr Asp Asn Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 199

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 199

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile

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

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

115
 <210> 200
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 200

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 201

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 201

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 202

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 202

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 203

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 203

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 204

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 205

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 205

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
 20 25 30
 Ser Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 206
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 206

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
 20 25 30
 Ser Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Val Asp Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

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

115
<210> 207
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 207

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

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

115
<210> 208
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct

<400> 208

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Thr Asp Asn Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 209

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 209

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Thr Asp Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 210

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 210

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Thr Asp Asn Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 211

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 211

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 212
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 212

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

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

<210> 213

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 213

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 214

<211> 106

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 214

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asn Thr Asp Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 215
<211> 5
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus
<400> 215

Glu His Ser Ile Tyr
1 5

<210> 216
<211> 17
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus
<400> 216

Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe Lys
1 5 10 15
Asn

<210> 217
<211> 8
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus
<400> 217

Ile Asp Gly Phe Tyr Phe Asp Phe
1 5
<210> 218
<211> 11

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 218

Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr Leu Val

1 5 10

<210> 219

<211> 7

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 219

Ser Thr Asp Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 220

<211> 8

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 220

Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr

1 5

<210> 221

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Xaa is Gln or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (9)

<223> Xaa is Ala or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (11)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (12)

<223> Xaa is Lys or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (13)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (20)

<223> Xaa is Leu or Val

<400> 221

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 222

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Xaa is Ala or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)

<223> Xaa is Gly or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (9)

<223> Xaa is Arg or Ser

<220
 ><221> MOD_RES
 <222> (12)
 <223> Xaa is Ile or Trp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)
 <223> Xaa is Ile or Met
 <400> 222
 Trp Xaa Xaa Gln Xaa Pro Xaa Gln Xaa Leu Glu Xaa Xaa Gly
 1 5 10
 <210> 223
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> Xaa is Ala or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> Xaa is Ile or Leu
 <
 220><221> MOD_RES
 <222> (6)
 <223> Xaa is Arg or Thr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)
 <223> Xaa is Asp or Asn
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)
 <223> Xaa is Ala or Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)
 <223> Xaa is Asn or Ser
 <220><221> MOD_RES

<222> (16)
 <223> Xaa is Glu or Gln
 <220><221> MOD_RES
 <222> (21)
 <223> Xaa is Arg or Thr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)
 <223> Xaa is Ile or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)

 <223> Xaa is Phe or Tyr
 <400> 223
 Arg Xaa Thr Xaa Thr Xaa Xaa Thr Ser Xaa Xaa Thr Ala Tyr Met Xaa
 1 5 10 15
 Leu Ser Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Xaa Cys Ala Arg
 20 25 30
 <210> 224
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)
 <223> Xaa is Thr or Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)

 <223> Xaa is Leu or Met
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)
 <223> Xaa is Ala or Val
 <400> 224
 Trp Gly Gln Gly Xaa Xaa Val Thr Xaa Ser Ser
 1 5 10

<210> 225

<211> 30

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 225

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 226

<211> 14

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 226

Trp Leu Lys Gln Arg Pro Lys Gln Ser Leu Glu Ile Ile Gly

1 5 10

<210> 227

<211> 32

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 227

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 228

Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Ala Ser Ser

1 5 10

<210> 229

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 229

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 230

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 230

Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile Gly

1 5 10

<210> 231

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 231

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile Gly

1 5 10

<210> 232

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 232

Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 233

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 233

Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Met Gly

1 5 10

<210> 234

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 234

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

1 5 10

<210> 235

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 235

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 236

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 236

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

1 5 10 15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 237

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 237

Arg Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 238

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 238

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

1 5 10 15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 239

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 239

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

1 5 10 15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 240

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 240

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 241

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 241

Arg Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 242

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 242

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 243

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Xaa is Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Xaa is His or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (10)

<223> Xaa is Phe or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (21)

<223> Xaa is Ile or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (22)

<223> Xaa is Ser or Thr

<400> 243

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Xaa Xaa Cys

20

<210> 244

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Xaa is Leu or Pro

<220><221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Xaa is Glu or Lys

<400> 244

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

1	5	10	15
<210>	245		
<211>	32		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Construct		
<220><221>	MOD_RES		
<222>	(2)		
<223>	Xaa is Ile or Val		
<220><221>	MOD_RES		
<222>	(14)		
<223>	Xaa is Asp or Glu		
<220><221>	MOD_RES		
<222>	(15)		
<223>	Xaa is Phe or Tyr		

<220><221>	MOD_RES
<222>	(27)
<223>	Xaa is Ala or Phe
<220><221>	MOD_RES
<222>	(31)
<223>	Xaa is Phe or Tyr
<400>	245

Gly Xaa Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Xaa Thr

1	5	10	15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Xaa Cys			
	20	25	30

<210>	246
<211>	10
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	Synthetic Construct
<220><221>	MOD_RES
<222>	(3)

<223> Xaa is Gln or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (7)

<223> Xaa is Leu or Val

<400> 246

Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 247

<211> 23

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 247

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys

20

<210>

> 248

<211> 15

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 248

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

1 5 10 15

<210> 249

<211> 32

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 249

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 250

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 250

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 251

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 251

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 252

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 252

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

1 5 10 15

<210> 253

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 253

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 254

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 254

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 255

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 255

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 256

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 256

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 257

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 257

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 258

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 258

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 259

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 259

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 260

<211> 117

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 260

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

1 5 10 15

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

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

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

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Thr Asn Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Ala Ser Ser
115

<210> 261

<211> 106

<212>

PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 261

Asn Ile His Leu Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 262

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 262

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu His

20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Asp Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 263

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 263

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu His

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

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 264

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 264

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

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

Ala Arg Ile Asp Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 265

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 265

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu His

20 25 30

Ser Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Met

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Asp Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 266

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 266

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

1 5 10 15

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

Ser Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Ile

35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ile Asp Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 267

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 267

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

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

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

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

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

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

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

115
 <210> 268
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 268

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

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

115
 <210> 269
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 269

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

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

115
 <210> 270
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 270

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

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

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

115
<210> 271
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 271
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 272
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 272

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

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

<210> 273

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 273

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr
 20 25 30
 Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Thr Asp Asn Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Tyr Gln Tyr Asn Asn Gly Phe Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 274

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 274

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Thr Asp Asn Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 275

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 275

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr

20 25 30

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

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

<210> 276

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 276

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu His
20 25 30
Ser Ile Tyr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Ile Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Lys Asn Gly Arg Thr Tyr Phe Val Asp Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Asp Gly Phe Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 277

<211> 106

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 277

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Gly Ser Gln Asn Val Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Thr Asp Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 278

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 278

Asp Ser Tyr Met Ser

1 5

<210> 279

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 279

Asp Ala Tyr Met Ser

1 5

<210> 280

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 280

Glu Ser Tyr Met Ser

1 5

<210> 281

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 281

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 282

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 282

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 283

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 283

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1	5	10	15
Glu			

<210> 284

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 284

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1	5	10	15
Glu			

<210> 285

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 285

Asp Met Tyr Pro Asp Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1	5	10	15
Glu			

<210> 286

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 286

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Ser Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 287

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 287

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val

1 5

<210> 288

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 288

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Ala

1 5

<210> 289

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 289

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ala Val

1 5

<210> 290

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 290

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 291

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 291

Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser

1 5

<210> 292

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 292

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 293

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Construct

<400> 293

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Ala Thr

1 5

<210> 294

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 294

Gln Gln Gly His Thr Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 295

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 295

Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 296

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 296

Gln Gln Gly His Ala Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 297

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 297

Gln Gln Ala His Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 298

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<

<400> 298

Gln Gln Gly His Thr Leu Ala Pro Thr

1 5
 <210> 299
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 299

Gln Ala Gly His Thr Leu Pro Pro Thr

1 5
 <210> 300
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 300

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

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 301
 <211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 301

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 302

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 302

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser

115
 <210> 303

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 303

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

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

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 304

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 304

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 305

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 305

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 306

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 306

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 307

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 307

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 308

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 308

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

1 5 10 15

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 309

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 309

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

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

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

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 310

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 310

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 311

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 311

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

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

115
 <210> 312
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 312

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

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

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

115
<210> 313
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 313

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

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

115
<210> 314
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 314

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 315

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 315

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

115
<210> 316
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 316

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

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

115
<210> 317
<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 317

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 318

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 318

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

115
 <210> 319
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 319

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

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

115

<210> 320

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 320

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 321

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 321

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 322

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 322

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 323

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 323

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 324

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 324

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

1 5 10 15

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

115

<210> 325

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 325

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Ala Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 326

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 326

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 327

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 327

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

1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 328

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 328

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 329

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 329

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 330

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 330

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

100 105
 <210> 331
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 331

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

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

100 105
 <210> 332
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 332

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Val Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 333

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 333

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 334

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 334

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 335

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 335

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

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

	100	105
<210>	336	
<211>	107	
<212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	Synthetic Construct	
<400>	336	

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

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

<210> 337

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 337

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 338

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 338

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 339

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 339

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 340

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 340

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 341

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 341

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Ala

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 342
 <211> 107
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 342
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Ala Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 343
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

 <400> 343
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly Ala Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 344
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 344

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Ala Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 345

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 345

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Ala His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 346

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 346

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

<210> 347

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 347

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Ala Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 348

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 348

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 349

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 349

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 350

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 350

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 351

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 351

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg 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 Gly His Thr Leu Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 352
 <211> 244
 <212> PRT

 <213> Homo sapiens
 <400> 352
 Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
 1 5 10 15
 Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
 20 25 30
 Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
 35 40 45
 Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
 50 55 60

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

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly

130 135 140
Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val
145 150 155 160
Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu
165 170 175
Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser
180 185 190
Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala
195 200 205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
210 215 220
Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
225 230 235 240
Thr Glu Thr Gly

<210> 353

<211> 223

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 353

Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser Ala Glu Lys
1 5 10 15
Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr Thr Ala Gln

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

85

90

95

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

100

105

110

His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly Ala Met Ala Ala Thr

115

120

125

Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val Val Ala Leu Thr Arg

130

135

140

Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu Gly Asp Leu Arg Arg

145

150

155

160

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

165

170

175

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

180

185

190

Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp Tyr Phe Asn Val Leu

195

200

205

Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe Thr Glu Thr Gly

210

215

220

<210> 354

<211> 249

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

Leu His Cys Val Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His

1

5

10

15

Glu Cys Arg Pro Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln

20

25

30

Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val

35

40

45

Ser Ser Lys Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly

50

55

60

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

65						70						75						80
Cys	Arg	Ala	Gly	Thr	Gln	Pro	Leu	Asp	Ser	Tyr	Lys	Pro	Gly	Val	Asp			
					85						90						95	
Cys	Ala	Pro	Cys	Pro	Pro	Gly	His	Phe	Ser	Pro	Gly	Asp	Asn	Gln	Ala			
					100						105						110	
Cys	Lys	Pro	Trp	Thr	Asn	Cys	Thr	Leu	Ala	Gly	Lys	His	Thr	Leu	Gln			
					115						120						125	
Pro	Ala	Ser	Asn	Ser	Ser	Asp	Ala	Ile	Cys	Glu	Asp	Arg	Asp	Pro	Pro			
					130						135						140	
Ala	Thr	Gln	Pro	Gln	Glu	Thr	Gln	Gly	Pro	Pro	Ala	Arg	Pro	Ile	Thr			
					145						150						155	160
Val	Gln	Pro	Thr	Glu	Ala	Trp	Pro	Arg	Thr	Ser	Gln	Gly	Pro	Ser	Thr			
					165						170						175	
Arg	Pro	Val	Glu	Val	Pro	Gly	Gly	Arg	Ala	Val	Ala	Ala	Ile	Leu	Gly			
					180						185						190	
Leu	Gly	Leu	Val	Leu	Gly	Leu	Leu	Gly	Pro	Leu	Ala	Ile	Leu	Leu	Ala			
					195						200						205	
Leu	Tyr	Leu	Leu	Arg	Arg	Asp	Gln	Arg	Leu	Pro	Pro	Asp	Ala	His	Lys			
					210						215						220	
Pro	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Phe	Arg	Thr	Pro	Ile	Gln	Glu	Glu	Gln	Ala			
					225						230						235	240
Asp	Ala	His	Ser	Thr	Leu	Ala	Lys	Ile										
					245													