



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0104816
(43) 공개일자 2021년08월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2878 (2013.01)
A61P 37/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7022324
- (22) 출원일자(국제) 2019년12월19일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년07월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/067563
- (87) 국제공개번호 WO 2020/132291
국제공개일자 2020년06월25일
- (30) 우선권주장
62/782,317 2018년12월19일 미국(US)

- (71) 출원인
시티 오브 호프
미국 91010-3000 캘리포니아주 두아르테 이스트
두아르테 로드 1500
- (72) 발명자
킨 홍
미국 91784 캘리포니아주 업턴드 시트러스 유니언
스트리트 432
크와 래리 더블유
미국 91107 캘리포니아주 패서디나 도브 코트
1535
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

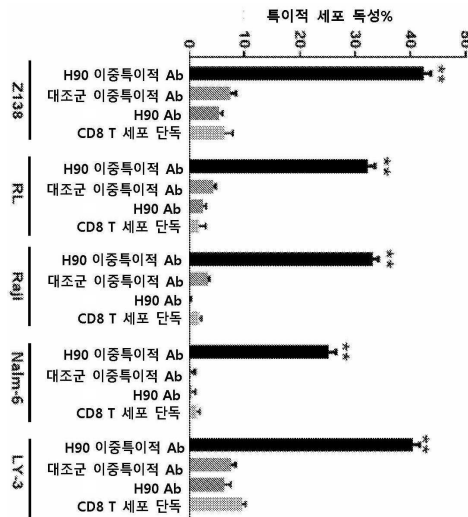
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 BAFF-R 이중특이적 T 세포 인계이저 항체

(57) 요약

본원에서 BAFF-R에 결합할 수 있는 재조합 단백질 (예로, 이중특이적 항체)이 제공된다. 본원에 제공된 재조합 단백질 (예로, 이중특이적 항체)은 특히 암 및 자가면역 질환의 치료에 유용하다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

C07K 16/2809 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/73 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하는 재조합 단백질:

- (i) 효과기 세포 리간드에 결합할 수 있는 제 1 항체 영역; 및
 - (ii) 제 2 항체 영역으로서,
 - (a) 서열번호 1에 제시된 CDR L1, 서열번호 2에 제시된 CDR L2 및 서열번호 3에 제시된 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및
 - (b) 서열번호 4에 제시된 CDR H1, 서열번호 5에 제시된 CDR H2 및 서열번호 6에 제시된 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인:
- 을 포함하는, 제 2 항체 영역.

청구항 2

제 1항에 있어서,
상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 7의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서,
상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 10의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 4

제 1항에 있어서,
상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 13에 제시된 FR L1, 서열번호 14에 제시된 FR L2, 서열번호 15에 제시된 FR L3 및 서열번호 16에 제시된 FR L4를 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 5

제 1항에 있어서,
상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 25에 제시된 FR H1, 서열번호 26에 제시된 FR H2, 서열번호 27에 제시된 FR H3 및 서열번호 28에 제시된 FR H4를 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 6

제 1항에 있어서,
상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 8의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 7

제 1항 또는 제 6항에 있어서,
상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 11의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 8

제 1항에 있어서,
상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 17에 제시된 FR L1, 서열번호 18에 제시된 FR L2, 서열번호 19에 제시된 FR

L3 및 서열번호 20에 제시된 FR L4를 포함하는, 재조합 단백질

청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 29에 제시된 FR H1, 서열번호 30에 제시된 FR H2, 서열번호 31에 제시된 FR H3 및 서열번호 32에 제시된 FR H4를 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 10

제 1항에 있어서,

상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 9의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 11

제 1항 또는 제 10항에 있어서,

상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 12의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 12

제 1항에 있어서,

상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 21에 제시된 FR L1, 서열번호 22에 제시된 FR L2, 서열번호 23에 제시된 FR L3 및 서열번호 24에 제시된 FR L4를 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 13

제 1항에 있어서,

상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 33에 제시된 FR H1, 서열번호 34에 제시된 FR H2, 서열번호 35에 제시된 FR H3 및 서열번호 36에 제시된 FR H4를 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 14

다음을 포함하는 재조합 단백질:

(i) 효과기 세포 리간드에 결합할 수 있는 제 1 항체 영역; 및

(ii) 제 2 항체 영역으로서,

(a) 서열번호 38에 제시된 CDR L1, 서열번호 39에 제시된 CDR L2 및 서열번호 40에 제시된 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및

(b) 서열번호 41에 제시된 CDR H1, 서열번호 42에 제시된 CDR H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인:

을 포함하는, 제 2 항체 영역.

청구항 15

제 14항에 있어서,

상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 44의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 16

제 14항 또는 제 15항에 있어서,

상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 47의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 17

제 14항에 있어서,

상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 50에 제시된 FR L1, 서열번호 51에 제시된 FR L2, 서열번호 52에 제시된 FR L3 및 서열번호 53에 제시된 FR L4를 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 18

제 14항에 있어서,

상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 62에 제시된 FR H1, 서열번호 63에 제시된 FR H2, 서열번호 64에 제시된 FR H3 및 서열번호 65에 제시된 FR H4를 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 19

제 14항에 있어서,

상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 45의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 20

제 14항 또는 제 19항에 있어서,

상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 48의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 21

제 14항에 있어서,

상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 54에 제시된 FR L1, 서열번호 55에 제시된 FR L2, 서열번호 56에 제시된 FR L3 및 서열번호 57에 제시된 FR L4를 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 22

제 14항에 있어서,

상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 66에 제시된 FR H1, 서열번호 67에 제시된 FR H2, 서열번호 68에 제시된 FR H3 및 서열번호 69에 제시된 FR H4를 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 23

제 14항에 있어서,

상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 46의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 24

제 14항 또는 제 23항에 있어서,

상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 49의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 25

제 14항에 있어서,

상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 58에 제시된 FR L1, 서열번호 59에 제시된 FR L2, 서열번호 60에 제시된 FR L3 및 서열번호 61에 제시된 FR L4를 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 26

제 14항에 있어서,

상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 70에 제시된 FR H1, 서열번호 71에 제시된 FR H2, 서열번호 72에 제시된 FR H3 및 서열번호 73에 제시된 FR H4를 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 27

제 1항에 있어서,

상기 제 1 항체 영역은 제 1 Fab' 단편이거나, 상기 제 2 항체 영역은 제 2 Fab' 단편인, 재조합 단백질.

청구항 28

제 1항에 있어서,

상기 제 1 항체 영역은 제 1 단일 사슬 가변 단편 (scFv)이거나, 상기 제 2 항체 영역은 제 2 단일 사슬 가변 단편 (scFv)인, 재조합 단백질.

청구항 29

제 1항에 있어서,

상기 제 2 항체 영역은 약 5 nM 미만의 평형 해리 상수 (KD)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있는, 재조합 단백질.

청구항 30

제 1항에 있어서,

상기 제 2 항체 영역은 약 4 nM 미만의 평형 해리 상수 (KD)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있는, 재조합 단백질.

청구항 31

제 1항에 있어서,

상기 제 1 항체 영역은

(a) 서열번호 74에 제시된 CDR L1, 서열번호 75에 제시된 CDR L2 및 서열번호 76에 제시된 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및

(b) 서열번호 77에 제시된 CDR H1, 서열번호 78에 제시된 CDR H2 및 서열번호 79에 제시된 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인:

을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 32

제 1항에 있어서,

상기 제 1 항체 영역은

(a) 서열번호 81에 제시된 CDR L1, 서열번호 82에 제시된 CDR L2 및 서열번호 83에 제시된 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및

(b) 서열번호 84에 제시된 CDR H1, 서열번호 85에 제시된 CDR H2 및 서열번호 86에 제시된 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인:

을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 33

제 1항 또는 제 32항에 있어서,

상기 제 1 항체 영역은 제 1 단일 사슬 가변 단편 (scFv)인, 재조합 단백질.

청구항 34

제 33항에 있어서,

상기 제 1 scFv는 서열번호 80 또는 서열번호 87의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

청구항 35

제 1항에 있어서,

상기 제 1 효과기 세포 리간드는 CD3 단백질인, 재조합 단백질.

청구항 36

제 1항에 있어서,

상기 제 2 항체 영역은 BAFF-R 단백질에 결합하는, 재조합 단백질.

청구항 37

제 36항에 있어서,

상기 BAFF-R 단백질은 인간 BAFF-R 단백질인, 재조합 단백질.

청구항 38

제 36항에 있어서,

상기 BAFF-R 단백질은 세포의 일부를 형성하는, 재조합 단백질.

청구항 39

제 38항에 있어서,

상기 BAFF-R 단백질은 상기 세포의 표면에서 발현되는, 재조합 단백질.

청구항 40

제 39항에 있어서,

상기 세포는 림프상 세포인, 재조합 단백질.

청구항 41

제 39항에 있어서,

상기 세포는 B 세포인, 재조합 단백질.

청구항 42

제 39항에 있어서,

상기 세포는 암 세포인, 재조합 단백질.

청구항 43

제 42항에 있어서,

상기 세포는 림프종 세포인, 재조합 단백질.

청구항 44

제 1항의 재조합 단백질의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 45

치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 제 1항의 재조합 단백질의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이로써 상기 대상체에서 암을 치료하는, 방법.

청구항 46

제 45항에 있어서,
상기 암은 림프종, 백혈병 또는 골수종인, 방법.

청구항 47

치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법으로서, 제 1항의 재조합 단백질의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이로써 상기 대상체에서 자가면역 질환을 치료하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 교차 참조
- [0002] 본 출원은 2018년 12월 19일자로 제출된 미국 가출원 62/782,317의 우선권 주장하며, 이는 이의 전문이 모든 목적으로 본원에 참조문헌으로서 인용된다.
- [0003] ASC II 파일로 제출된 "서열목록", 표 또는 컴퓨터 프로그램 목록부록에 대한 참조
- [0004] 파일 048440-715001WO_SEQUENCE_LISTING_ST25에 기록된 서열목록은 2019년 12월 12일에 45,056 바이트의 머신 포맷 IBM-PC, MS 윈도우 작동 시스템으로 작성되고, 본원에 참고문헌으로 인용된다.

배경 기술

- [0005] 항체 요법은 혈액학적 악성 종양을 치료하기 위해 병원에서 사용가능한 가장 성공적인 면역요법 중 하나이다. 대표적인 사례는 CD20을 표적하여 B 세포 림프종에 대한 세포독성 효과를 유발하는 리툽시맙이다. 그러나, 리툽시맙과 관련한 주요 단점은 CD20의 하향조절로 인해 항체가 표적 세포에 결합하지 못하도록 방해하는 것으로 생각되는 리툽시맙 저항성의 출현이다. 따라서, 악성 세포 상의 대안의 특이적 표적에 대한 새로운 치료 항체가 당 업계에 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본원에서는 BAFF-R 이중특이적 항체의 조성물 및 이를 사용하는 방법을 제공하여 이들 및 당 업계의 다른 문제를 해결한다.

과제의 해결 수단

- [0007] 일 양태에서, 재조합 단백질로서, (i) 효과기 세포 리간드에 결합할 수 있는 제 1 항체 영역; 및 (ii) 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함하는, 재조합 단백질이 제공된다. 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 1에 제시된 CDR L1, 서열번호 2에 제시된 CDR L2 및 서열번호 3에 제시된 CDR L3을 포함한다. 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 4에 제시된 CDR H1, 서열번호 5에 제시된 CDR H2 및 서열번호 6에 제시된 CDR H3을 포함한다.
- [0008] 일 양태에서, 재조합 단백질로서, (i) 효과기 세포 리간드에 결합할 수 있는 제 1 항체 영역; 및 (ii) 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함하는, 재조합 단백질이 제공된다. 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 38에 제시된 CDR L1, 서열번호 39에 제시된 CDR L2 및 서열번호 40에 제시된 CDR L3을 포함한다. 상기 중쇄 가변 도메인은 (b) 서열번호 41에 제시된 CDR H1, 서열번호 42에 제시된 CDR H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR H3을 포함한다.
- [0009] 일 양태에서, 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0010] 일 양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 본원에 기재된 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이로써 상기 대상체에서 암을 치료하는,

방법이 제공된다.

[0011] 또 다른 양태에서, 자가면역 질환을 치료가 필요한 대상체에서 치료하는 방법으로서, 본원에 기재된 이의 구현 예를 포함한 재조합 단백질의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이로써 상기 대상체에서 자가면역 질환을 치료하는, 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1a 및 도 1b. 노브-홀 기술학에 의한 BAFF-R 이중특이적 항체 (BAFF-R BiTE, 본원에 제공된 이의 구현 예를 포함한 재조합 단백질)의 생성을 나타낸다. 도 1a. BAFF-R BiTE의 모식도. 도 1b. BAFF-R BiTE (H90Bi)에 대한 환원 및 비-환원 젤 상태. 대조군은 대조군/관련없는 BiTE (대조군 Bi, 4-4Bi) 및 인간화 BAFF-R 항체 (예로, H90 Ab는 본원에서 "인간화 C90"으로도 지칭되며, 구조를 서열에 따라 "인간화 C90-1", "인간화 C90-2"인간화 C90-3", "C90 ", "C90-1", "C90-2" 또는 "C90-3"로도 지칭됨)를 포함하였다.

도 2. 이중특이적 항체의 결합 특이성. BAFF-R/CD3 이중특이적 항체 (H90 BiTE) 결합 야생형 마우스 섬유모세포 L 세포, 조작된 BAFF-R 발현하는 L 세포 (B2D L 세포) 및 건강한 공여자로부터 단리된 T 세포의 FACS 히스토그램.

도 3. BAFF-R 발현하는 L 세포에 대한 이중특이적 항체의 특이적 세포독성. 플롯은 크롬 방출 검정법으로부터 계산된 특이적 세포독성 백분율을 나타낸다. BAFF-R/CD3 이중특이적 항체 (H90 BiTE)를 건강한 단일 공여자로부터 단리된 효과기 CD8 T 세포와 함께 크롬 표지된 표적 야생형 (왼쪽) 또는 BAFF-R 발현하는 L 세포 (오른쪽)와 배양하였다. 효과기 세포 대 단리된 CD8 T 세포의 비율은 10 : 1이었다. 배양 시간은 4 시간이었다.

도 4. 악성 B 세포주에 대한 이중특이적 항체의 세포독성. 플롯은 표시된 바와 같은 다양한 악성 B 세포주에 대한 크롬 방출 검정법으로부터 계산된 특이적 세포독성 백분율을 나타낸다. 효과기 세포 대 단리된 CD8 T 세포의 비율은 10 : 1이었다. 배양 시간은 4 시간이었다.

도 5. 이중특이적 항체의 용량 의존적 세포독성. 플롯은 JeKo-1 외투세포 림프종 및 정상 단리된 B 세포에 대한 크롬 방출 검정법으로 계산된 특이적 세포독성 백분율을 나타낸다. 효과기 세포 대 단리된 CD8 T 세포는 10 : 1의 비율이었다. 배양 시간은 4 시간이었다.

도 6. 생체내 연구 스케줄. NSG 마우스에 종양을 접종하고 BAFF-R BiTE로 처리하는 치료 스케줄의 시간 일정. 모식도는 수평선에 표시된 시점의 투여로 Z-138 MCL 종양 모델의 치료 스케줄을 나타낸다. 생체발광 영상화는 매주 수행되고, 마우스는 종양 접종 후 최대 90일까지 관찰된다.

도 7. BAFF-R BiTE로 처리된 Z-138 모델. Z-138 MCL로 0일째 정맥내 (IV) 종양 접종 (5 x 10⁴ 개 세포/마우스) 이후에 NSG 마우스 실험군 (n = 5/실험군)의 생체발광 영상. 실험군 (BAFF-R BiTE 300 μg)은 300 μg BAFF-R BiTE + 5 x 10⁶ 개 T 세포를 투여받았다. 대조군은 동일한 공여자로부터 5 x 10⁶ 개 T 세포 또는 식염수 (PBS) 둘 중 하나를 투여받았다.

도 8a 내지 도 8f. 모체 L 세포 (도 8a)에 대한 결합을 BAFF-R 양성 L 세포 (B2D) (도 8b) 또는 공여자 T 세포 (도 8c)와 비교하여 보여주는 BAFF-R BiTE 항체 염색의 FACS 플롯. 염색은 L 세포에 대한 대조군으로서 2차 항체 및 BAFF-R 인간화 항체, 그리고 T 세포에 대한 대조군으로서 2차 및 CD3 항체의 조합을 포함하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] I. 정의

[0014] 본 발명의 다양한 구현예들 및 양태들이 본원에 도시되고 기술되었지만, 이러한 구현예들 및 양태들이 단지 예로서 제공되는 점은 당업자에게 자명할 것이다. 본 발명에서 벗어나지 않은 채, 수많은 변형, 변경 및 치환이 당업자에게 떠오를 것이다. 본원에 기술된 본 발명의 구현예들에 대한 다양한 대안들이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0015] 본원에서 사용된 섹션 제목은 단지 구성적 목적을 위한 것이며, 기재된 기술 요지를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 특히, 특허 출원, 기사, 도서, 매뉴얼, 및 논문을 포함하나, 이에 제한하지 않고 본 출원에 인용된 모든 문서 또는 문서의 일부는 임의의 목적으로 이의 전문이 참고문헌으로 인용된다.

[0016] "핵산"은 뉴클레오티드 (예를 들어, 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드) 및 단일-, 이중- 또는 다

중가닥 형태 또는 이의 상보체로의 중합체; 또는 뉴클레오시드 (예를 들어, 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드)를 말한다. 구현예에서, "핵산"은 뉴클레오시드를 포함하지 않는다. 용어 "폴리 뉴클레오티드", "올리고뉴클레오티드", "올리고" 등은 보통의 통상적인 의미에서, 선형 뉴클레오티드 서열을 말한다. 용어 "뉴클레오시드"는 보통의 통상적인 의미에서 핵염기 및 오탄당 (리보스 또는 데옥시리보스)을 포함하는 글리코실아민을 말한다. 뉴클레오시드의 비-제한적인 예는 시티딘, 우리딘, 아데노신, 구아노신, 티미딘 및 이노신을 포함한다. 용어 "뉴클레오티드"는 보통의 통상적인 의미에서, 폴리뉴클레오티드의 단일 단위, 즉 단량체를 말한다. 뉴클레오티드는 리보뉴클레오티드, 데옥시리보뉴클레오티드 또는 이들의 변형된 버전일 수 있다. 본원에서 고려되는 폴리뉴클레오티드의 예는 단일 및 이중가닥 DNA, 단일 및 이중가닥 RNA, 및 단일 및 이중가닥 DNA 및 RNA의 혼합물을 갖는 하이브리드 분자를 포함한다. 핵산, 예를 들어 본원에서 고려되는 폴리뉴클레오티드의 예는 임의의 유형의 RNA, 예를 들어 mRNA, siRNA, miRNA 및 가이드 RNA 그리고 임의의 유형의 DNA, 게놈 DNA, 플라스미드 DNA 및 미니서클 DNA 또한 이들의 단편을 포함한다. 폴리뉴클레오티드의 맥락에서 용어 "듀플렉스"는 보통의 통상적인 의미에서 이중가닥을 말한다. 핵산은 선형 또는 분지형일 수 있다. 예를 들어, 핵산은 뉴클레오티드의 선형 사슬일 수 있거나, 핵산은 분지형일 수 있고, 예를 들어 이로써 핵산은 뉴클레오티드의 하나 이상의 팔 또는 분지를 포함한다. 선택적으로, 분지형 핵산은 반복적으로 분지되어 덴드리머 등과 같은 고차원 구조를 형성한다.

[0017] 또한, 상기 용어는 기준 핵산과 유사한 결합 성질을 갖고, 기준 뉴클레오티드와 유사한 방식으로 대사되는, 합성적, 자연 발생 및 비-자연 발생하는 공지된 뉴클레오티드 유사체 또는 변형된 골격 잔기 또는 연결기를 포함하는 핵산을 포괄한다. 이러한 유사체의 예로는 이에 한정되지 않지만, 예를 들어 포스포르아미데이트, 포스포로디아미데이트, 포스포로디티오에이트 (인산염에서 산소를 대체하는 이중 결합 황을 갖는 포스포로디티오에이트로도 알려짐), 포스포로디티오에이트, 포스포노카르복실산, 포스포노카르복실레이트, 포스포노아세트산, 포스포노포름산, 메틸 포스포네이트, 붕소 포스포네이트, 또는 0-메틸포스포로아미데이트 연결기 (Eckstein, *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, Oxford University Press 참고)를 포함하는 포스포디에스테르 유도체, 뿐만 아니라 뉴클레오티드 염기에 대한 변형, 예컨대 5-메틸 시티딘 또는 슈도우리딘; 및 펩티드 핵산 골격 및 연결기를 포함한다. 다른 유사체 핵산에는 미국 특허 US 5,235,033 및 US 5,034,506 그리고 ASC Symposium Series 580, *Carbohydrate Modifications in Antisense Research*, Sanghui & Cook, 개정판의 제 6장 및 제 7장에 기재된 것을 포함하여, 양성 골격, 비-이온성 골격, 변형된 당 및 비-리보스 골격 (예로, 당 업계에 공지된 바와 같은 포스포로디아미데이트 몰포리노 올리고 또는 잠긴 핵산 (LNA))을 갖는 것들이 포함된다. 또한, 하나 이상의 탄화고리상 당을 함유하는 핵산도 핵산의 하나의 정의 내에 포함된다. 리보스-포스페이트 골격의 변형은 다양한 이유로, 예를 들어 생리적인 환경에서 또는 바이오칩 상의 프로브로서 이러한 분자의 안정성 및 반감기를 증가시키도록 시행될 수 있다. 자연 발생 핵산과 유사체의 혼합물을 제조할 수 있고, 대안적으로 상이한 핵산 유사체 및 자연 발생 핵산과 유사체의 혼합물의 혼합물을 제조할 수 있다. 구현예에서, DNA 내의 뉴클레오티드간 연결기는 포스포디에스테르, 포스포디에스테르 유도체 또는 둘 다의 조합이다.

[0018] 용어 "아미노산"은 자연 발생 및 합성 아미노산, 뿐만 아니라 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 말한다. 자연 발생 아미노산은 유전자 코드에 의해 인코딩된 아미노산, 뿐만 아니라 나중에 변형된 이들 아미노산, 예를 들어 히드록시프로린, γ -카르복시글루타메이트 및 0-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학적 구조, 즉 수소, 카르복실기, 아미노기 및 R 기에 결합된 α 탄소를 갖는 화합물, 예로 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설펍시드, 메티오닌 메틸설펍시를 말한다. 이러한 유사체는 변형된 R 기 (예로, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 골격을 갖지만, 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학적 구조를 보유한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반적인 화학 구조와 상이한 구조를 갖지만 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 화학적 화합물을 말한다. 용어 "비-자연 발생 아미노산" 및 "비-천연 아미노산"은 자연에서 발견되지 않는, 아미노산 유사체, 합성 아미노산 및 아미노산 모방체를 말한다.

[0019] 아미노산은 본원에서 공통적으로 알려진 3개 문자 기호 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명법 위원회에서 권장하는 1개 문자 기호에 의해 본원에서 지칭될 수 있다. 마찬가지로 뉴클레오티드도 이들의 공통적으로 허용된 단일 문자 코드에 의해 지칭될 수 있다.

[0020] "보존적으로 변형된 변이체"는 아미노산 및 핵산 서열 모두에 적용된다. 특정한 핵산 서열과 관련하여, "보존적으로 변형된 변이체"는 동일하거나, 필수적으로 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 말한다. 유전자 코드의 축퇴성 때문에, 많은 핵산 서열이 임의의 주어진 단백질을 인코딩할 것이다. 예를 들어, 코돈 GCA, GCC, GCG 및 GCU는 모두 아미노산 알라닌을 인코딩한다. 따라서, 알라닌이 코돈에 의해 특정되는 모든 위치에서, 코

돈은 인코딩된 폴리펩티드를 변경시키지 않고도 기재된 임의의 상응하는 코돈으로 변경될 수 있다. 이러한 핵산 변이는 보존적으로 변형된 변이의 일종인 "침묵 변이"이다. 폴리펩티드를 인코딩하는 본원에서의 모든 핵산 서열은 또한 핵산의 모든 가능한 침묵 변이를 기재한다. 당업자라면 핵산의 각 코돈 (일반적으로 메티오닌의 유일한 코돈인 AUG 및 일반적으로 트립토판의 유일한 코돈인 TGG를 제외함)이 기능적으로 동일한 분자를 생성하도록 변형될 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산의 각 침묵 변이는 각 기재된 서열에 내포된다.

[0021] 아미노산 서열에 관하여, 당업자라면 인코딩된 서열 내의 단일 아미노산 또는 적은 백분율의 아미노산을 변경, 첨가 또는 삭제하는 핵산, 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질 서열에 대한 개별 치환, 결실 또는 첨가가 "보존적으로 변형된 변이체"이고, 여기서 변경은 화학적으로 유사한 아미노산으로 아미노산의 치환을 생성함을 인식할 것이다. 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 치환 표는 당 업계에 널리 공지되어 있다. 이러한 보존적으로 변형된 변이체는 본 발명의 다형성 변이체, 중간 상동체 및 대립유전자에 추가되고, 이들을 배제하지 않는다.

[0022] 다음의 8개 군 각각은 서로에 대한 보존적 치환인 아미노산을 포함한다:

[0023] 1) 알라닌 (A), 글리신 (G);

[0024] 2) 아스파라긴산 (D), 글루타민산 (E);

[0025] 3) 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q);

[0026] 4) 아르기닌 (R), 라이신 (K);

[0027] 5) 이소류신 (I), 류신 (L), 메티오닌 (M), 발린 (V);

[0028] 6) 페닐알라닌 (F), 타이로신 (Y), 트립토판 (W);

[0029] 7) 세린 (S), 트레오닌 (T); 및

[0030] 8) 시스테인 (C), 메티오닌 (M)

[0031] (예로, Creighton, Proteins (1984) 참조).

[0032] "서열 동일성의 백분율"은 비교 윈도우 대비 최적으로 정렬된 2개의 서열을 비교함으로써 결정되고, 여기서 비교 윈도우의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 일부는 2개 서열의 최적의 정렬에 대한 기준 서열 (첨가 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 첨가 또는 결실 (즉, 겹)을 포함할 수 있다. 백분율은 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 둘 다의 서열에서 발생하는 위치의 수를 결정하여 매칭된 위치의 수를 산출하고, 매칭된 위치의 수를 비교 윈도우에서 위치의 총 수로 나누며, 이 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다.

[0033] 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 맥락에서, 용어 "동일한" 또는 "동일성" 백분율은, 다음의 서열 비교 알고리즘 중 하나를 사용하거나 수동적 정렬 및 육안 조사에 의해 측정된 바 비교 윈도우 또는 지정된 영역 대비 최대 상응성으로 비교되고 정렬될 때, 동일하거나 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드의 특정된 비율 (즉, 특정된 영역 대비, 예로 본 발명의 전체 폴리펩티드 서열 또는 본 발명의 폴리펩티드의 개별 도메인과 60%의 동일성, 선택적으로 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%의 동일성)을 갖는 2개 이상의 서열 또는 하위서열을 말한다. 다음으로 이러한 서열은 "실질적으로 동일한" 것으로 언급된다. 이 정의는 또한 테스트 서열의 상보체를 말할 수 있다. 선택적으로, 동일성은 적어도 약 50개 뉴클레오티드의 길이인 영역, 더욱 바람직하게 100개 내지 500개 또는 1000개 이상의 뉴클레오티드 길이인 영역을 넘어 존재한다. 본 발명은 임의의 서열번호 7 내지 12 또는 서열번호 44 내지 49와 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 포함한다.

[0034] 서열 비교를 위해, 전형적으로 하나의 서열이 기준 서열로서 작용하여 테스트 서열이 비교된다. 서열 비교 알고리즘을 사용할 때, 테스트 및 기준 서열을 컴퓨터에 입력하고, 필요에 따라 하위 서열 좌표를 지정하고, 서열 알고리즘 프로그램 매개변수를 지정한다. 기본 프로그램 매개변수를 사용하거나, 대안의 매개변수를 지정할 수 있다. 다음으로, 서열 비교 알고리즘은 프로그램 매개변수에 기초하여 기준 서열과 비교한 테스트 서열에 대한 서열 동일성 백분율을 계산한다.

[0035] 본원에 사용된 "비교 윈도우"는 예로 2개 서열이 최적으로 정렬된 이후 인접한 위치의 동일한 수의 기준 서열과 서열이 비교될 수 있는 전장 서열 또는 20개 내지 600개, 약 50개 내지 약 200개 또는 약 100개 내지 약 150개

의 아미노산 또는 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 인접한 위치의 임의의 수의 분절에 대한 기준을 포함한다. 비교를 위한 서열 정렬 방법은 당 업계에 널리 공지되어 있다. 비교를 위한 최적의 서열 정렬은 예를 들어, 스미스 및 워터만의 로칼 상동성 알고리즘에 의해 (Smith and Waterman (1970) *Adv. Appl. Math.* 2: 482c), 니들만 및 운쉬의 상동성 정렬 알고리즘에 의해 (Needleman and Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48: 443), 피어슨 및 립만의 유사도 탐색 방법에 의해 (Pearson and Lipman (1988) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 85: 2444), 이들 알고리즘 (위스콘신 유전학 소프트웨어 패키지의 GAP, BESTFIT, FASTA 및 TFASTA, 유전학 컴퓨터 그룹, 575 Science Dr., Madison, WI)의 전산화 실행에 의해, 또는 수동적 정렬 및 육안 조사에 의해 (예로, Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology* (1995년 보완) 참조) 시행될 수 있다.

[0036] 서열 동일성 및 서열 유사성 백분율을 결정하는 데 적합한 알고리즘의 예는 Altschul *et al.* (1977) *Nuc. Acids Res.* 25: 3389-3402 및 Altschul *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-410에 각각 기술된 BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘이다. BLAST 분석을 수행하는 소프트웨어는 국립 바이오테크놀로지 정보 센터 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)를 통해 공개적으로 입수가능하다. 이러한 알고리즘은 먼저 쿼리 서열에서 길이 W의 짧은 단어를 식별함으로써 높은 점수 서열 쌍 (HSP)을 식별하는 것이 관여하고, 이는 데이터베이스 서열에서 동일한 길이의 단어와 정렬될 때 양성 임계값 점수 T와 매칭되거나 이를 만족시킨다. T는 이웃 단어 점수 임계값 (Altschul *et al.*, 상기)으로 지칭된다. 이들 초기 이웃 단어 히트는 이들을 포함하는 더 긴 HSP를 찾으려 검색을 개시하는 시드로서 작용한다. 누적 정렬 점수가 증가될 수 있는 한, 단어 히트는 각 서열을 따라 양 방향으로 확장된다. 누적 점수는 뉴클레오티드 서열의 경우, 매개변수 M (매칭되는 잔기 쌍에 대한 보상 점수; 항상 > 0) 및 N (미스매칭된 잔기에 대한 페널티 점수; 항상 < 0)을 사용하여 계산된다. 아미노산 서열의 경우, 점수매김 매트릭스를 사용하여 누적 점수를 계산한다. 각 방향에서 단어 히트의 확장은 누적 정렬 점수가 이의 최대 도달 값으로부터 정량 X로 강하되거나, 누적 점수가 하나 이상의 음성 점수 잔기 정렬로 인해 제로 이하가 되거나, 서열의 말단에 도달할 때 정지된다. BLAST 알고리즘 매개변수 W, T 및 X는 정렬의 민감도 및 속도를 결정한다. BLASTN 프로그램 (뉴클레오티드 서열의 경우)은 기본값으로서 단어 길이 (W) 11, 기대값 (E) 10, M = 5, N = -4 및 2개 가닥의 비교를 사용한다. 아미노산 서열의 경우, BLASTP 프로그램은 기본값으로서 단어 길이 3, 기대값 (E) 10, BLOSUM62 점수매김 매트릭스 (Henikoff and Henikoff (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 10915 참조) 정렬 (B) 50, 기대값 (E) 10, M = 5, N = -4 및 2개 가닥의 비교를 사용한다.

[0037] 또한, BLAST 알고리즘은 2개 서열 간의 유사성의 통계적 분석을 수행한다 (예로, Karlin and Altschul (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 5873-5787 참조). BLAST 알고리즘에 의해 제공되는 유사성의 척도 하나는 최소 합계 확률 (P(N))이며, 이는 2개의 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열 간의 매칭이 우연히 발생할 확률을 나타낸다. 예를 들어, 테스트 핵산과 기준 핵산의 비교에서 최소 합계 확률이 약 0.2 미만, 더욱 바람직하게 약 0.01 미만, 가장 바람직하게 약 0.001 미만인 경우 핵산은 기준 서열과 유사한 것으로 간주된다.

[0038] 2개의 핵산 서열 또는 폴리펩티드가 실질적으로 동일한 것의 표시는 하기에 기술된 바와 같이, 제 1 핵산에 의해 인코딩된 폴리펩티드가 제 2 핵산에 의해 인코딩된 폴리펩티드에 대해 생성된 항체와 면역학적으로 교차 반응하는 것이다. 따라서, 폴리펩티드는 전형적으로 제 2 폴리펩티드와 실질적으로 동일하며, 예를 들어 2개 펩티드는 보존적 치환에 의해서만 상이하다. 2개의 핵산 서열이 실질적으로 동일한 것의 또 다른 표시는 2개의 분자 또는 이들의 상보체가 하기에 설명된 바와 같이 엄격한 조건 하에서 서로 혼성화하는 것이다. 또한, 2개의 핵산 서열이 실질적으로 동일한 것의 또 다른 표시는 동일한 프라이머를 사용하여 서열을 증폭시킬 수 있는 것이다.

[0039] 항체의 아미노산 잔기는 항체 내의 주어진 잔기와 동일한 필수 구조적 위치를 차지할 때 주어진 잔기에 "상응한다". 예를 들어, 비교 항체에서 선택된 잔기는 카뱃 위치 48번에 대해 당 업계의 적용가능한 방법을 사용하여 평가된 바 동일한 필수 공간적 또는 구조적 연관성을 차지할 때 위치 48번 (본원에 기술된 바 카뱃 번호매김 시스템에 따름)에 상응한다. 예를 들어, 비교 항체는 본원에 제공된 항체와의 최대 서열 상동성으로 정렬될 수 있으며, 카뱃 위치 48번과 정렬되는 정렬된 비교 항체에서 위치는 이에 상응하도록 결정될 수 있다. 대안적으로, 상기 기술된 바와 같은 일차 서열 정렬 대신에 (또는 이에 추가하여), 삼차원 구조적 정렬도 예를 들어 비교 항체의 구조가 본원에 제공된 항체와 최대 상응성으로 정렬되고, 총체적 구조가 비교되는 곳에서 사용될 수 있다. 이러한 경우에, 구조적 모델에서 카뱃 위치 48번과 동일한 필수 위치를 차지하는 아미노산은 상응하는 것으로 언급될 수 있다.

[0040] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 말하도록 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 여기서 중합체는 아미노산으로 구성되지 않은 모이머티에 컨주게이션될 수 있다. 상기 용어는 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공 화학적 모방체인 아미노산 중합체, 뿐만 아니라 자연 발생 아미노산 중합체 및 비-자연 발생 아미노산 중합체에도 적용된다. "융합 단백질"은, 단일 모이머티로서 재

조합으로 발현되는 둘 이상의 별도의 단백질 서열을 인코딩하는 키메라 단백질을 말한다. "재조합 단백질"은 재조합 DNA의 발현으로부터 생성될 수 있는 단백질을 말한다.

[0041] 용어 "펩티딜" 및 "펩티딜 모이어티"는 단가 펩티드를 의미한다.

[0042] 항체는 복잡한 내부 구조를 갖는 크고 복합적인 분자 (분자량 ~ 150,000 Da 또는 약 1320개의 아미노산)이다. 천연 항체 분자는 2개의 동일한 폴리펩티드 사슬 쌍을 포함하며, 각 쌍은 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄를 갖는다. 다음으로 각 경쇄 및 중쇄는 2개의 영역, 표적 항원에 결합에 관여하는 가변 ("V") 영역 및 면역계의 다른 성분과 상호작용하는 불변 ("C") 영역으로 구성된다. 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 삼차원 공간에서 결합하여 항원에 결합하는 가변 영역 (예로, 세포 표면의 수용체)을 형성한다. 각 경쇄 또는 중쇄 가변 영역 내에는 상보성 결정 영역 ("CDR")으로 불리는 3개의 짧은 분절 (평균 10개 아미노산의 길이)이 있다. 항체 가변 도메인에서 6개의 CDR (경쇄로부터 3개, 중쇄로부터 3개)은 삼차원 공간에서 다함께 모여 표적 항원 (에피토프)에 도킹하는 실제 항체 결합 부위 (파라토프)를 형성한다. CDR의 위치 및 길이는 명확하게 Kabat, E. *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, 1983, 1987에 의해 정의되었다. CDR에 포함되지 않은 가변 영역의 부분은 구조틀 ("FR")로 불리고, 이는 CDR의 환경을 형성한다.

[0043] 본원에 제공된 바 "항체 변이체"는 항원에 결합할 수 있고, 항체 또는 이의 단편의 하나 이상의 구조적 도메인 (예로, 경쇄 가변 도메인, 중쇄 가변 도메인)을 포함하는 폴리펩티드를 말한다. 항체 변이체의 비-제한적인 예는 단일 도메인 항체 또는 나노체, 단일특이적 Fab₂, 이중특이적 Fab₂, 삼중특이적 Fab₃, 단가의 IgG, scFv, 이중특이적 다이아체, 삼중특이적 트리아체, scFv-Fc, 미니체, IgNAR, V-NAR, hcIgG, VhH 또는 펩티체를 포함한다. 본원에 제공된 바 "펩티체"는 항체의 Fc 도메인에 (공유 또는 비-공유 링커를 통해) 부착된 펩티드 모이어티를 말한다. 당 업계에 공지된 항체 변이체의 추가의 비-제한적인 예는 연골 어류 또는 낙타류에 의해 생성된 항체를 포함한다. 낙타류로부터의 항체 및 이의 가변 영역 그리고 이들의 생산, 단리 및 사용 방법에 대한 일반적인 설명은 본원에 이들의 전문이 모든 목적으로 참고문헌으로 인용되는 국제특허출원 WO 97/49805 및 WO 97/49805에서 찾아볼 수 있다. 마찬가지로, 연골 어류로부터의 항체 및 이의 가변 영역 그리고 이들의 생산, 단리 및 사용 방법은 본원에 이의 전문이 모든 목적으로 참고문헌으로 인용되는 국제특허출원 WO 2005/118629에서 찾아볼 수 있다.

[0044] 본원에 제공된 바 용어 "이중특이적 T 세포 인게이지 (BiTE)", "BiTe" 또는 "이중특이적 항체"는 당 업계에 널리 공지된 통상적인 의미에 따라 사용되며, 2개의 상이한 항원에 결합할 수 있는 이중특이적 재조합 단백질을 말한다. 예를 들어, 동시에 결합한다. 전통적인 단일클론 항체와 대조적으로, BiTE 항체는 2개의 독립적으로 상이한 항체 영역 (예로, 2개의 단일 사슬 가변 단편 (scFv))으로 구성되며, 각각은 상이한 항원에 결합한다. 하나의 항체 영역은 효과기 세포 특이적 항원 (예로, CD3 분자)에 결합함으로써 효과기 세포 (예로, T 세포)에 개입할 수 있고, 나머지 항체 영역은 상기 표적 세포에 의해 발현된 세포 표면 항원 (예로, BAFF-R)을 통해 표적 세포 (예로, 암 세포 또는 자가면역 반응성 세포)에 결합할 수 있다. 2개의 항원에 대한 BiTE의 결합은 효과기 세포 (예로, T 세포)를 표적 세포 (예로, 종양 세포)에 연결하고, 효과기 세포 특이적 항원 신호전달 (예로, CD3 신호전달)을 통해 효과기 세포 (예로, T 세포)를 활성화할 것이다. 다음으로 활성화된 효과기 세포 (예로, T 세포)는 표적 세포 (예로, 종양 세포)에 대해 세포독성 활성을 발휘할 것이다.

[0045] 본원에 제공된 용어 "CDR L1", "CDR L2" 및 "CDR L3"은 항체의 가변 경쇄 (L)의 상보성 결정 영역 (CDR) 1, 2 및 3을 말한다. 구현예에서, 본원에 제공된 가변 경쇄는 N-말단에서 C-말단 방향으로 CDR L1, CDR L2 및 CDR L3을 포함한다. 마찬가지로, 본원에 제공된 용어 "CDR H1", "CDR H2" 및 "CDR H3"은 항체의 가변 중쇄 (H)의 상보성 결정 영역 (CDR) 1, 2 및 3을 말한다. 구현예에서, 본원에 제공된 가변 중쇄는 N-말단에서 C-말단 방향으로 CDR H1, CDR H2 및 CDR H3을 포함한다.

[0046] 본원에 제공된 용어 "FR L1", "FR L2", "FR L3" 및 "FR L4"는 당 업계에서 공통된 의미에 따라 사용되며, 항체의 가변 경쇄 (L)의 구조틀 영역 (FR) 1, 2, 3 및 4를 말한다. 구현예에서, 본원에 제공된 가변 경쇄는 N-말단에서 C-말단 방향으로 FR L1, FR L2, FR L3 및 FR L4를 포함한다. 본원에 제공된 용어 "FR H1", "FR H2", "FR H3" 및 "FR H4"는 당 업계에서 공통된 의미에 따라 사용되며, 항체의 가변 중쇄 (H)의 구조틀 영역 (FR) 1, 2, 3 및 4를 말한다. 구현예에서, 본원에 제공된 가변 중쇄는 N-말단에서 C-말단 방향으로 FR H1, FR H2, FR H3 및 FR H4를 포함한다.

[0047] 용어 "항체"는 당 업계에서 공통적으로 알려진 의미에 따라 사용된다. 항체는 예로 온전한 면역글로불린으로서 또는 다양한 펩티다제로의 소화에 의해 생산된 많은 잘 특성화된 단편으로 존재한다. 따라서, 예를 들어 펩신은

힌지 영역의 이황화 결합 아래에서 항체를 소화시켜, 자체가 이황화 결합에 의해 V_H - C_{H1} 에 연결된 경쇄인 Fab의 이량체, $F(ab)'_2$ 를 생산한다. $F(ab)'_2$ 는 경미한 조건 하에서 환원되어 힌지 영역에서 이황화 결합을 절단하고, 이로써 $F(ab)'_2$ 이량체를 Fab' 단량체로 전환할 수 있다. Fab' 단량체는 본질적으로 힌지 영역의 일부로 된 Fab이다 (Fundamental Immunology (Paul ed., 제 3판, 1993 참조). 다양한 항체 단편이 온전한 항체의 소화의 견지에서 정의되는 반면, 당업자는 이러한 단편이 화학적으로 또는 재조합 DNA 방법론을 사용하여 새로이 합성될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 용어 항체는 본원에 사용된 바, 전체 항체의 변형에 의해 생성된 항체 단편 또는 재조합 DNA 방법론을 사용하여 새로이 합성된 항체 (예로, 단일 사슬 Fv) 또는 파지 디스플레이 라이브러리를 사용하여 식별된 항체 (예로, McCafferty et al., Nature 348: 552-554 (1990) 참조)도 포함한다.

[0048] 예시적인 면역글로불린 (항체) 구조적 단위는 사량체를 포함한다. 각각의 사량체는 폴리펩타이드 사슬의 2개의 동일한 쌍으로 구성되며, 각각의 쌍은 하나의 "경쇄" (약 25 kD) 및 하나의 "중쇄" (약 50 내지 70 kD)를 갖는다. 각 사슬의 N-말단은 주로 항원 인식을 책임지는 약 100개 내지 110개 이상의 아미노산의 가변 영역을 정의한다. 용어 가변 경쇄 (VL) 또는 경쇄 가변 영역 및 가변 중쇄 (VH) 또는 중쇄 가변 영역은 각각 이들 경쇄 및 중쇄 영역을 말한다. 본원에서 언급되는 용어 가변 경쇄 (VL) 및 경쇄 가변 영역은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 본원에서 언급되는 용어 가변 중쇄 (VH) 및 중쇄 가변 영역은 상호교환적으로 사용될 수 있다. Fc (즉, 단편 결정화가능한 영역)는 면역글로불린의 "베이스" 또는 "미단"이고, 전형적으로 항체의 클래스에 의존하여 2개 또는 3개의 불변 도메인에 기여하는 2개의 중쇄로 구성된다. 특이적 단백질에 결합함으로써, Fc 영역은 각 항체가 주어진 항원에 대해 적절한 면역 반응을 생성하도록 보장한다. Fc 영역은 또한 Fc 수용체와 같은 다양한 세포 수용체 및 보체 단백질과 같은 다른 면역 분자에 결합한다.

[0049] 단일 사슬 가변 단편 (scFv)은 전형적으로 10개 내지 약 25개 아미노산의 짧은 링커 펩티드와 연결되는, 면역글로불린의 중쇄 (VH) 및 경쇄 (VL)의 가변 영역의 융합 단백질이다. 링커는 일반적으로 유연성을 위해 글리신이 풍부할 뿐만 아니라, 용해도를 위해 세린 또는 트레오닌이 풍부할 수 있다. 링커는 VH의 N-말단을 VL의 C-말단과 연결하거나, 이와 반대로 연결될 수 있다.

[0050] 본원에 제공된 바 용어 "항원"은 본원에 제공된 항체 결합 도메인에 결합할 수 있는 분자를 말한다. 본원에 제공된 바 "항원 결합 도메인"은 항원 (에피토프)에 결합하는 항체의 영역이다. 상기 기술된 바와 같이, 항원 결합 도메인은 일반적으로 각각의 중쇄 및 경쇄 (각각 CH, CL, VH 및 VL)의 하나의 불변 도메인 및 하나의 가변 도메인으로 구성된다. 파라토프 또는 항원 결합 부위는 항원 결합 도메인의 N-말단에 형성된다. 항원 결합 도메인의 2개의 가변 도메인은 전형적으로 항원 위의 에피토프에 결합한다.

[0051] 단일클론 또는 다중클론 항체의 제조를 위해, 당 업계에서 공지된 임의의 기법이 사용될 수 있다 (예로, Kohler & Milstein, Nature 256: 495-497 (1975); Kozbor et al., Immunology Today 4: 72 (1983); Cole et al., pp. 77-96, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy (1985) 참조). "단일클론" 항체 (mAb)는 단일한 클론으로부터 유래한 항체를 말한다. 단일 사슬 항체의 생산 기법 (미국 특허 US 4,946,778)은 본 발명의 폴리펩티드에 대한 항체를 생산하는데 적용될 수 있다. 또한, 유전자전환 마우스 또는 다른 포유류와 같은 기타 유기체를 사용하여 인간화 항체를 발현할 수 있다. 대안적으로, 파지 디스플레이 기술학을 사용하여 선택된 항원에 특이적으로 결합하는 항체 및 이량체 Fab 단편을 식별할 수 있다 (예로, McCafferty et al., Nature 348: 552-554 (1990); Marks et al., Biotechnology 10: 779-783 (1992) 참조).

[0052] mAb의 에피토프는 mAb가 결합하는 항원 영역이다. 2가지 항체는 서로 경쟁적으로 항원에 대한 결합을 억제 (차단)하는 경우 동일하거나 중첩하는 에피토프에 결합한다. 즉, $1\times$, $5\times$, $10\times$, $20\times$ 또는 $100\times$ 과다한 하나의 항체는 경쟁 결합 검정법으로 측정된 바, 적어도 30%, 바람직하게는 50%, 75%, 90% 또는 심지어 99%로 나머지 항체의 결합을 억제한다 (예로, Junghans et al., Cancer Res. 50: 1495 (1990) 참조). 대안적으로, 하나의 항체의 결합을 감소 또는 제거하는 항원의 모든 아미노산 돌연변이가 필수적으로 나머지 항체의 결합을 감소 또는 제거하는 경우 2가지 항체는 동일한 에피토프를 갖는다. 하나의 항체의 결합을 감소 또는 제거하는 일부 아미노산 돌연변이가 나머지 항체의 결합을 감소 또는 제거하는 경우 2가지 항체는 중첩하는 에피토프를 갖는다.

[0053] 본원에 제공된 바와 같은 "항체 영역"은 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 단백질의 일부를 형성하고 항원 (에피토프)에 결합할 수 있는 단가 또는 다가 단백질 모이어티를 말한다. 본원에 제공된 항체 영역은 항체 또는 이의 단편 (예로, Fab)의 도메인을 포함할 수 있다. 따라서, 항체 영역은 경쇄 가변 도메인 (VL) 및/또는 중쇄 가변 도메인 (VH)을 포함할 수 있다. 구현예에서, 본원에 제공된 항체 영역은 경쇄 가변 (VL) 도메인을 포함한다. 구현예에서, 항체 영역은 경쇄 가변 (VL) 도메인이다.

[0054] 상기에 기술된 바와 같이, 본원에 제공된 "경쇄 가변 (VL) 도메인"은 항체, 항체 변이체 또는 이의 단편의 경쇄의 가변 영역을 말한다. 마찬가지로, 본원에 제공된 "중쇄 가변 (VH) 도메인"은 항체, 항체 변이체 또는 이의 단편의 중쇄의 가변 영역을 말한다. 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인은 함께 항원 (에피토프)에 결합하는 파라토프를 형성한다. 파라토프 또는 항원 결합 부위는 항체, 항체 변이체 또는 이의 단편의 N-말단에 형성된다. 구현예에서, 경쇄 가변 (VL) 도메인은 항체 경쇄의 CDR L1, CDR L2, CDR L3 및 FR L1, FR L2, FR L3 및 FR L4 (구조틀 영역)를 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인은 항체 중쇄의 CDR H1, CDR H2, CDR H3 및 FR H1, FR H2, FR H3 및 FR H4 (구조틀 영역)를 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 (VL) 도메인 및 경쇄 불변 (CL) 도메인은 항체 경쇄의 일부를 형성한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인 및 중쇄 불변 (CH1) 도메인은 항체 중쇄의 일부를 형성한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인 및 하나 이상의 중쇄 불변 (CH1, CH2 또는 CH3) 도메인은 항체 중쇄의 일부를 형성한다. 따라서, 구현예에서, 경쇄 가변 (VL) 도메인은 항체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인은 항체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 경쇄 가변 (VL) 도메인은 치료 항체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인은 치료 항체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 경쇄 가변 (VL) 도메인은 인간 항체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인은 인간 항체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 경쇄 가변 (VL) 도메인은 인간화 항체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인은 인간화 항체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 경쇄 가변 (VL) 도메인은 키메라 항체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인은 키메라 항체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 경쇄 가변 (VL) 도메인은 항체 단편의 일부를 형성한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인은 항체 단편의 일부를 형성한다. 구현예에서, 경쇄 가변 (VL) 도메인은 항체 변이체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인은 항체 변이체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 경쇄 가변 (VL) 도메인은 Fab의 일부를 형성한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인은 Fab의 일부를 형성한다. 구현예에서, 경쇄 가변 (VL) 도메인은 scFv의 일부를 형성한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인은 scFv의 일부를 형성한다. 구현예에서, 경쇄 가변 (VL) 도메인은 이중특이적 항체의 일부를 형성한다. 구현예에서, 중쇄 가변 (VH) 도메인은 이중특이적 항체의 일부를 형성한다.

[0055] 용어 "단리된"은 단백질에 적용될 때 단백질이 필수적으로 자연 상태에서 연관된 다른 세포성 성분이 없음을 의미한다. 건조 또는 수용성 용액일 수 있지만, 바람직하게 균질한 상태이다. 순도와 균질성은 전형적으로 폴리아크릴아미드 겔 전기영동법 또는 고성능 액체 크로마토그래피와 같은 분석적 화학 기법을 사용하여 결정된다. 제조물에 존재하는 주된 종인 단백질은 실질적으로 정제된다. 용어 "정제된"은 단백질이 전기영동 겔에서 필수적으로 하나의 밴드를 생성함을 의미한다. 구체적으로, 이것은 단백질이 적어도 85%, 더욱 바람직하게 적어도 95%, 가장 바람직하게 적어도 99% 순수함을 의미한다.

[0056] 단백질 또는 펩티드를 언급할 때, 용어 항체에 "특이적으로 (또는 선택적으로) 결합하다" 또는 "특이적으로 (또는 선택적으로) 면역반응성인"은 단백질 및 기타 생물학적 체제의 이중유래 집단에서 단백질의 존재를 결정하는 결합 반응을 말한다. 따라서, 지정된 면역검정법 조건 하에서 특정된 항체는 특정한 단백질에 배경의 적어도 2 배로 결합하고, 시료에 존재하는 다른 단백질에는 유의한 양으로 실질적으로 결합하지 않는다. 전형적으로 특이적 또는 선택적 반응은 배경 신호 또는 노이즈의 배경의 적어도 2배, 보다 전형적으로 배경의 10배 내지 100배 이상일 것이다.

[0057] "인간화 항체"는 마우스 항체 ("공여자 항체", 래트, 햄스터 또는 기타 비-인간 종일 수도 있음)로부터의 적어도 하나의 CDR (또는 이의 기능적 단편)이 인간 항체 ("수여자 항체") 위에 접합된 유전적으로 조작된 항체이다. 구현예에서, 하나 이상의 마우스 CDR가 접합된다 (예로, 6개의 마우스 CDR 모두가 접합됨). 수여자 항체의 서열은 예를 들어 성숙한 인간 항체 서열 (또는 이의 단편), 인간 항체 서열의 공통 서열 (또는 이의 단편), 또는 생식계열 영역 서열 (또는 이의 단편)일 수 있다. 따라서, 인간화 항체는 공여자 항체 및 가변 영역 구조틀 (FR)로부터의 하나 이상의 CDR을 갖는 항체일 수 있다. FR은 인간 항체 내에서 불변 영역 및/또는 가변 영역의 일부를 형성할 수 있다. 또한, 높은 결합 친화도를 보유하기 위해, 인간 수여자 서열의 아미노산은 공여자 서열로부터의 상응하는 아미노산으로 대체될 수 있고, 예를 들어 여기서 (1) 아미노산이 CDR에 있거나, (2) 아미노산이 인간 구조틀 영역에 있다 (예로, 아미노산이 CDR 중 하나에 바로 인접해 있음). 인간화 항체의 제작에 대한 상세한 지침을 제공하는, 본원에 참고문헌으로 인용되는 미국 특허 US 5,530,101 및 US 5,585,089 참조. 인간화 항체가 종종 마우스 항체로부터의 모두 6개의 CDR을 혼입하지만 (예로, 카밧에 의해 정의된 바와 같지만, 종종 초티아에 의해 정의된 바와 같은 과다가변 루프 H1도 포함함), 이들은 더 적은 마우스 CDR 및/또는 완전한 마우스 CDR 서열 미만으로 만들질 수도 있다 (예로, Pascalis *et al.*, J. Immunol. 169: 3076, 2002; Vajdos *et al.*, Journal of Molecular Biology, 320: 415-428, 2002; Iwahashi *et al.*, Mol. Immunol.

36: 1079-1091, 1999; Tamura *et al.*, Journal of Immunology, 164: 1432-1441, 2000).

- [0058] 전형적으로, 본원에 제공된 인간화 항체는 (i) 마우스 항체 (본원에서 마우스 CDR로도 지칭됨)로부터의 적어도 하나의 CDR (종종 3개의 CDR)을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 인간 가변 영역 구조를; 및 (ii) 마우스 항체로부터의 적어도 하나의 CDR (종종 3개의 CDR) 및 인간 가변 영역 구조를 (FR)를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 경쇄 및 중쇄 가변 영역 구조를 (FR)은 각각 성숙한 인간 항체 가변 영역 구조를 서열 (또는 이의 단편), (J 영역 서열과 조합된) 생식계열 가변 영역 구조를 서열 (또는 이의 단편), 또는 인간 항체 가변 영역 구조를 서열의 공통 서열 (또는 이의 단편)일 수 있다. 구현예에서, 인간화 항체는 (i)에 기재된 경쇄 가변 영역 및 (ii)에 기재된 중쇄 가변 영역을 경쇄 인간 불변 영역 및 중쇄 인간 불변 영역과 함께 포함한다.
- [0059] 인간화 항체를 설계하는 기타 접근법도 상기 기술된 미국 특허 US 5,530,101 및 US 5,585,089의 방법, 예를 들어 "슈퍼인간화" (Tan *et al.*, J. Immunol. 169: 1119, 2002 및 미국 특허 US 6,881,557 참조) 또는 스투드니악 등의 방법 (Studnicak *et al.*, Protein Eng. 7: 805, 1994)과 동일한 결과를 달성하는데 사용될 수 있다. 또한, 유전적으로 조작되고 면역원성이 감소된 mAb를 생산하는 다른 접근법은, 예를 들어 Vaswami *et al.*, Annals of Allergy, Asthma and Immunology 81: 105, 1998; Roguska *et al.* Protein Eng. 9: 895, 1996; 및 미국 특허 US 6,072,035 및 US 5,639,641에 기재된 "재성형", "과다-키메라화 (hyperchimerization)" 및 베니어화/재표면화를 포함한다.
- [0060] "리간드"는 수용체 분자 (예로, 항체) 에 결합할 수 있는 제제, 예를 들어 폴리펩티드 또는 기타 분자를 말한다.
- [0061] "접촉"은 평범한 일반적인 의미에 따라 사용되며, 적어도 2가지 구별되는 종 (예를 들어, 생체분자 혹은 세포를 포함하는 화학적 화합물)이 반응, 상호작용 또는 물리적 접촉하기에 충분하게 근접하도록 허용하는 과정을 말한다. 그러나, 생성된 반응 산물이 첨가된 시약들 사이의 반응으로부터, 또는 반응 혼합물에서 생산될 수 있는 하나 이상의 첨가된 시약으로부터의 중간물로부터 직접 생산될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0062] 용어 "접촉하는"은 2가지 종이 반응, 상호작용 또는 물리적 접촉하도록 허용하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 상기 2가지 종은 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 BAFF-R 단백질일 수 있다. 구현예에서 접촉하는 것은 예를 들어 본원에 기재된 인간화 항체가 BAFF-R과 상호작용하도록 허용하는 것을 포함한다.
- [0063] 본원에 사용된 바 "세포"는 이의 게놈 DNA를 보존 또는 복제하기에 충분한 대사적 또는 기타 기능을 수행하는 세포를 말한다. 세포는, 예를 들어 온전한 막의 존재, 특정한 염료에 의한 염색, 자손을 생산하는 능력, 또는 생식세포의 경우에 생존가능한 자손을 생산하도록 제 2 생식세포와 조합하는 능력을 포함하는 당 업계에 널리 공지된 방법에 의해 식별될 수 있다. 세포는 원핵 및 진핵 세포를 포함할 수 있다. 원핵세포에는 박테리아를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 진핵세포에는 효모 세포, 및 식물 및 동물, 예를 들어 포유류, 곤충(예로, 스포도프테라(spodoptera)) 및 인간 세포로부터 유래한 세포를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0064] 본원에 정의된 바, 용어 "저해", "저해하다", "저해하는" 등은 단백질-저해제 상호작용과 관련하여, 저해제의 부재 하에 단백질의 활성 또는 기능과 비교하여 단백질의 활성 또는 기능에 부정적으로 영향을 미치는 것 (예로, 감소시킴)을 의미한다. 구현예에서, 저해는 질환 또는 질환의 증상 (예로, 암 또는 자가면역 질환)의 감소를 말한다. 따라서, 저해는 적어도 부분적으로, 부분적으로 또는 전체적으로 자극을 차단하거나, 활성화를 감소, 예방 또는 지연시키거나, 신호전달 또는 효소 활성 또는 단백질의 양을 불활성화, 탈민감화 또는 하향-조절하는 것을 포함한다. 유사하게 "억제제"는 예로 결합, 부분적으로 또는 전체적으로 차단, 감소, 예방, 지연, 불활성화, 탈민감화 또는 하향조절하는 활성에 의해 활성을 억제하는 화합물 또는 단백질이다.
- [0065] 용어 "질환" 또는 "병태"는, 본원에 제공된 화합물, 약제학적 조성물 또는 방법으로 치료될 수 있는 환자 또는 대상체의 상태 또는 건강 상태를 말한다. 구현예에서, 질환은 암 (예로, 폐암, 난소암, 골육종, 방광암, 자궁경부암, 간암, 신장암, 피부암 (예로, 메르켈 세포 암종), 고환암, 백혈병, 림프종, 두경부암, 결장직장암, 전립샘암, 췌장암, 흑색종, 유방암, 신경모세포종)이다. 상기 질환은 자가면역 질환, 염증성 질환, 암, 감염병, 대사성 질환, 발생학적 질환, 심혈관 질환, 간 질환, 장 질환, 내분비 질환, 신경학적 질환 또는 기타 질환일 수 있다.
- [0066] 본원에서 사용되는 바, 용어 "암"은 백혈병, 림프종, 흑색종, 신경내분비 종양, 암종 및 육종을 포함하여 포유류에서 발견되는 모든 유형의 암, 신생물 또는 악성 종양을 말한다. 본원에 제공된 화합물, 약제학적 조성물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 암은 림프종, 육종, 방광암, 골암, 뇌종양, 자궁경부암, 결장암, 식도암, 위암, 두경부암, 신장암, 골수종, 갑상샘암, 백혈병, 전립샘암, 유방암 (예로, 삼중 음성, ER 양성, ER 음성,

화학요법 저항성, 허셉틴 저항성, HER2 양성, 독소루비신 저항성, 타목시펜 저항성, 관암종, 소엽 암종, 원발성, 전이성), 난소암, 췌장암, 간암 (예로, 간세포 암종), 폐암 (예로, 비-소세포 폐암종, 편평세포 폐암종, 샘암종, 거대세포 폐암종, 소세포 폐암종, 암양종, 육종), 다형 교모세포종, 신경교종, 흑색종, 전립샘암, 거세-저항성 전립샘암, 유방암, 삼중 음성 유방암, 교모세포종, 난소암, 폐암, 편평세포 암종 (예로, 머리, 목 또는 식도), 결장직장암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 림프종, B 세포 림프종 또는 다발성 골수종을 포함한다. 추가적인 예는 갑상샘암, 내분비계 암, 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 두경부암, 식도암, 간암, 신장암, 폐암, 비-소세포 폐암, 흑색종, 중피종, 난소암, 육종, 위암, 자궁암 또는 수질모세포종, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 신경모세포종, 신경교종, 다형 교모세포종, 난소암, 횡문근육종, 원발성 혈소판증가증, 원발성 거대글로불린혈증, 원발성 뇌종양, 암, 악성 췌장 인슐린종, 악성 암양종, 요로방광암, 전악성 피부 병변, 고환암, 림프종, 갑상샘암, 신경모세포종, 식도암, 비뇨생식기암, 악성 고갈습혈증, 자궁내막암, 부신 피질암, 내분비 또는 외분비 췌장의 신생물, 갑상선 수질암, 갑상샘 수질암종, 흑색종, 결장직장암, 유두상 갑상샘암, 간세포 암종, 유두 파제트병, 엽상 종양, 소엽 암종, 관암종, 췌장 성상 세포암, 간 성상 세포암 또는 전립샘암을 포함한다.

[0067] 용어 "백혈병"은 혈액 형성 장기의 진행성 악성 질환을 광범위하게 의미하며, 일반적으로 혈액 또는 골수에서 백혈구 및 이들의 전구체의 왜곡된 증식 및 발달을 특징으로 한다. 백혈병은 일반적으로 (1) 급성 또는 만성 질환의 지속기간 및 특성; (2) 관련된 세포, 골수 (골수성), 림프 (림프성) 또는 단핵구의 유형; (3) 백혈병 또는 비-백혈병 (하위 백혈병) 혈액에서 비정상 세포 수의 증가 또는 비-증가를 기초로 하여 임상적으로 분류된다. 본원에 제공되는 화합물, 약제학적 조성물 또는 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 백혈병은, 예를 들어 급성 비-림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 급성 과립구성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병, 급성 전골수세포성 백혈병, 성인 T 세포 백혈병, 비-백혈성 백혈병, 백혈구혈증 백혈병, 호염성 백혈병, 모세포 백혈병, 소백혈병, 만성 골수세포성 백혈병, 피부 백혈병, 배아 백혈병, 호산성 백혈병, 그로스 백혈병, 모발세포 백혈병, 조혈모세포 백혈병, 혈구모세포성 백혈병, 조직구성 백혈병, 줄기세포 백혈병, 급성 단핵구 백혈병, 백혈구감소성 백혈병, 림프성 백혈병, 림프모구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 림프형성 백혈병, 림프성 백혈병, 림프육종 세포 백혈병, 비만세포 백혈병, 거핵구성 백혈병, 소골수모구성 백혈병, 단핵구 백혈병, 골수모구성 백혈병, 골수세포성 백혈병, 골수 과립구성 백혈병, 골수성단핵구성 백혈병, 네겔리 백혈병, 형질세포 백혈병, 다발성 골수종, 형질세포성 백혈병, 전골수세포성 백혈병, 리더 세포 백혈병, 실링 백혈병, 줄기세포 백혈병, 하위 백혈성 백혈병, 또는 미분화 세포 백혈병을 포함한다.

[0068] 본원에 사용된 바, 용어 "전이", "전이성" 및 "전이성 암"은 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 하나의 장기로부터 또 다른 비-인접한 장기 또는 신체 부위로 증식성 질환 또는 장애, 예를 들어 암의 전파를 말한다. 암은 기원한 부위, 예로 유방에서 발생하며, 이 부위는 원발성 종양, 예로 원발성 유방암으로서 지칭된다. 원발성 종양 또는 기원한 부위에서 일부 암 세포는 국소 영역의 주변 정상 조직에 투과 및 침윤하는 능력, 및/또는 림프계 또는 혈관계의 벽을 투과하여 신체 다른 부위 및 조직으로 시스템을 통해 순환하는 능력을 획득한다. 원발성 종양의 암 세포로부터 형성된 제 2 임상적으로 검출가능한 종양은 전이성 또는 이차 종양으로서 지칭된다. 암세포가 전이될 때, 전이성 종양 및 이의 세포는 원래의 종양과 유사한 것으로 추정된다. 따라서, 폐암이 유방으로 전이되는 경우, 유방 부위의 이차 종양은 비정상적 유방암 세포가 아닌 비정상적 폐 세포로 구성된다. 유방의 이차 종양은 전이성 폐암으로 언급된다. 따라서, 용어 전이성 암은 대상체가 원발성 종양에 걸리거나, 걸렸거나, 하나 이상의 이차 종양을 갖는 질환을 말한다. 용어 비-전이성 암 또는 전이성이 아닌 암에 걸린 대상체는 대상체가 원발성 종양에 걸려 있지만 하나 이상의 이차 종양을 갖지는 않은 질환을 말한다. 예를 들어, 전이성 폐암은 원발성 폐 종양에 걸리거나, 원발성 폐 종양의 병력이 있고, 제 2 위치 또는 다수의 위치에서, 예로 유방에서 하나 이상의 이차 종양을 갖는 질환을 말한다.

[0069] 질환 (예를 들어, 암 (예로, 백혈병, 림프종, B 세포 림프종 또는 다발성 골수종)과 연관된 물질 또는 물질 활성 또는 기능의 맥락에서 용어 "관련된" 또는 "와 관련된"은 질환 (예를 들어, 암 (예로, 백혈병, 림프종, B 세포 림프종 또는 다발성 골수종)이 (전체적으로 또는 부분적으로) 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 유발되거나, 질환의 증상이 (전체적으로 또는 부분적으로) 이에 의해 유발되는 것을 의미한다.

[0070] 본원에 사용된 바, 용어 "자가면역 질환"은 대상체의 면역계가 건강한 대상체에서 정상적으로 면역 반응을 유도하지 않는 물질에 대해 비정상적 면역 반응을 갖는 질환 또는 병태를 말한다. 본원에 기재된 화합물, 약제학적 조성물 또는 방법으로 치료될 수 있는 자가면역 질환의 예는, 급성 전염성 뇌척수염 (ADEM), 급성 괴사성 출혈 백질뇌염, 애디슨병, 무감마글로불린혈증, 원형탈모증, 아밀로이드증, 강직척추염, 항-GBM/항-TBM 신장염, 항인지질 증후군(APS), 자가면역 혈관부종, 자가면역 재생불량빈혈, 자가면역 자율신경 기능이상, 자가면역 간염,

자가면역 고지질혈증, 자가면역 면역결핍, 자가면역 내이질환(AIED), 자가면역 심근염, 자가면역 난소염, 자가면역 췌장염, 자가면역 망막병증, 자가면역 자반 혈소판감소증(ATP), 자가면역 갑상샘 질환, 자가면역 두드러기, 축삭 또는 뉴런 신경병증, 발로병, 베체트병, 수포성 유사천포창, 심근병증, 캐슬만병, 셀리악병, 사가스병, 만성 피로 증후군, 만성 염증성 탈수초 다발신경병증 (CIDP), 만성 재발성 다초점 골수염(CRMO), 처그-스트라우스 증후군, 흉터 유사천포창/양성 점막 유사천포창, 크론병, 코간 증후군, 저온 응집병, 선천성 심장차단, 콕사키 심근염, CREST병, 진성 혼합 한냉글로불린혈증, 탈수초 신경병증, 헤르페스형 피부염, 피부근염, 데빅병 (눈 신경초염), 원반형 루푸스, 드레슬러 증후군, 자궁내막증, 호산성 식도염, 호산구성 근막염, 결절 홍반, 실험적 알레르기 뇌척수염, 에반스 증후군, 섬유근육통, 섬유화 폐포염, 거대세포 동맥염 (일시적 동맥염), 거대세포 심근염, 사구체 신염, 군파스처 증후군, 다발혈관염 동반 육아종증(GPA)(이전에는 베게너 육아종증으로 불림), 그레이브스병, 길랭-바레 증후군, 하시모토 뇌염, 하시모토 갑상샘염, 용혈성 빈혈, 헤노흐-쇤라인 자반병, 임신 헤르페스, 저감마글로불린혈증, 특발성 자반 혈소판감소증 (ITP), IgA 신장병증, IgG4 관련 경화병, 면역조절성 지질단백질, 봉입체 근염, 간질 방광염, 소아 관절염, 소아 당뇨병 (제 1형 당뇨병), 소아 근염, 가와사키 증후군, 램버트-이튼 증후군, 백혈구과괴 혈관염, 편평태선, 경화태선, 목질 결막염, 선형 IgA 질환 (LAD), 루푸스 (SLE), 라임병, 만성 메니에르병, 현미경적 다발혈관염, 혼합된 결합조직병 (MCTD), 무런 폐양, 무카-하베르만병, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 근염, 기면증, 눈 신경초염 (데빅병), 호중구 감소증, 안반홍성 유사천포창, 시신경염, 재발성 류마티즘, PANDAS (스트렙토코커스 관련 소아 자가면역 신경정신장애), 부신생물 소뇌변성, 발작성 야간혈색뇨증 (PNH), 페리-롬버그 증후군, 파슨니지-터너 증후군, 주변 포도막염(말초 포도막염), 천포창, 말초 신경병증, 정맥주변 뇌척수염, 악성 빈혈, POEMS 증후군, 결절 다발동맥염, 제 1형, 제 2형 및 제 3형 자가면역 다중샘 증후군, 류마티스성 다발근육통, 다발근육염, 심근경색후 증후군, 심막 절개술후 증후군, 프로게스테론 피부염, 원발성 담즙성 간경변, 원발성 경화담관염, 건선, 건선 관절염, 특발성 폐섬유증, 피저 농피증, 진성 적혈구 이형성증, 레이노이드 현상, 반응성 관절염, 반사 교감신경이상증, 라이터 증후군, 재발성 다발연골염, 하지불안 증후군, 후복막 섬유증, 류마티스 열병, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 슈미트 증후군, 공막염, 공피증, 쇼그렌 증후군, 정자 및 고환 자가면역, 강직인간 증후군, 아급성 세균성 심내염(SBE), 수삭 증후군, 교감신경 안염, 다카야수동맥염, 일시적 동맥염/거대세포 동맥염, 자반 혈소판감소증 (TTP), 톨로사-헌트 증후군, 횡단 수초염, 제 1형 당뇨병, 궤양성 대장염, 미분화 결합조직병 (UCTD), 포도막염, 혈관염, 수포성 피부병, 백반증 또는 베게너 육아종증 (즉, 다발혈관염 동반 육아종증(GPA))을 포함한다.

- [0071] "B 세포" 또는 "B 림프구"는, 당 업계에서의 이의 표준 사용을 말한다. B 세포는 항체를 생산하는 형질 세포 ("성숙한 B 세포")로 발달하는 백혈구 세포 (백혈구)의 유형인 림프구이다. "미성숙한 B 세포"는 성숙한 B 세포로 발달할 수 있는 세포이다. 일반적으로, 프로 B 세포는 면역글로불린 중쇄 재배열을 거쳐 프리 B 세포가 되고, 추가로 면역글로불린 경쇄 재배열을 거쳐 미성숙한 B 세포가 된다. 미성숙한 B 세포에는 T1 및 T2 B 세포가 포함된다.
- [0072] "T 세포" 또는 "T 림프구"는 본원에 사용된 바, 세포 매개성 면역에서 중심 역할을 담당하는 림프구의 유형 (백혈구 세포의 아형)이다. 이들은 세포 표면 상의 T 세포 수용체의 존재로 인해 B 세포 및 자연살해 세포와 같은 다른 림프구와 구별될 수 있다. T 세포는, 예를 들어 자연살해 T (NKT) 세포, 세포독성 T 림프구 (CTL), 조절 T (Treg) 세포 및 헬퍼 T세포를 포함한다. 다른 유형의 T 세포는 T 세포 검출체를 사용하여 구별할 수 있다.
- [0073] "기억 T 세포"는 이전에 조우하고, 이전 감염 동안 이의 종족 항원에 반응하였고, 암 또는 이전의 백신 접종을 조우한 T 세포이다. 동족 항원과의 제 2 만남에서, 기억 T 세포는 면역계가 병원균에 처음 반응했을 때보다 더욱 신속하고 강력한 면역 반응을 일으키도록 증식 (분할)할 수 있다.
- [0074] "조절 T 세포" 또는 "억제인자 T 세포"는 면역계를 조정하고, 자가-항원에 대한 내성을 유지하며, 자가면역 질환을 예방하는 림프구이다.
- [0075] 본원에 제공된 바 용어 "효과기 세포 리간드"는 면역계의 효과기 세포 (예로, 세포독성 T 세포, 헬퍼 T 세포, B 세포, 자연살해 세포)에서 발현되는 세포 표면 분자를 말한다. 효과기 세포에서 발현된 효과기 세포 리간드에 제 1 항체 영역의 결합 시, 효과기 세포는 활성화되고, 이의 기능을 발휘할 수 있다 (예를 들어, 악성 세포, 감염된 세포 또는 달리 건강하지 않은 세포의 선택적인 살해 또는 박멸). 구현예에서, 효과기 세포 리간드는 CD3 단백질이다. 구현예에서, 효과기 세포 리간드는 CD16 단백질이다. 구현예에서, 효과기 세포 리간드는 CD32 단백질이다. 구현예에서, 효과기 세포 리간드는 Nkp46 단백질이다. 본원에 제공된 바 제 1 항체 영역은 항체, 항체 변이체, 항체의 단편 또는 항체 변이체의 단편일 수 있다.

- [0076] 본원에 언급된 바 "CD3 단백질"은 분화 클러스터 3 (CD3) 단백질의 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태, 또는 신호 전달을 매개하는 CD3 복합체를 포함하고, CD3 복합체 활성화 (예를 들어, CD3과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 이내의 활성화)를 유지하는 이들의 변이체 또는 동족체를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 변이체 또는 상동체는 CD3 복합체에서 자연 발생 CD3 단백질과 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부 (예를 들어, 50개, 100개, 150개 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는다.
- [0077] 본원에 언급된 바 "CD16 단백질"은 저친화도 면역글로불린 감마 Fc 영역 수용체 III-A로도 공지된, 분화 클러스터 16 (CD16) 단백질의 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태, 또는 CD16 활성화 (예를 들어, CD16과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 이내의 활성화)를 유지하는 이들의 변이체 또는 동족체를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 변이체 또는 동족체는 자연 발생 CD16 단백질과 비교하여, 전체 서열 또는 서열의 일부 (예를 들어, 50개, 100개, 150개 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 구현예에서, CD16 단백질은 유니프로트 참조 번호 P08637로 식별된 단백질, 또는 이와 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다.
- [0078] 본원에 언급된 바 "CD32 단백질"은 저친화도 면역글로불린 감마 Fc 영역 수용체 II-A로도 공지된, 분화 클러스터 32 (CD32) 단백질의 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태, 또는 CD16 활성화 (예를 들어, CD32와 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 이내의 활성화)를 유지하는 이들의 변이체 또는 동족체를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 변이체 또는 동족체는 자연 발생 CD32 단백질과 비교하여, 전체 서열 또는 서열의 일부 (예를 들어, 50개, 100개, 150개 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 구현예에서, CD32 단백질은 유니프로트 참조 번호 P12318로 식별된 단백질, 또는 이와 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다.
- [0079] 본원에 언급된 바 "Nkp46 단백질"은 자연 세포독성 촉발 수용체 1로도 공지된, Nkp46 단백질의 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태, 또는 Nkp46 활성화 (예를 들어, Nkp46과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 이내의 활성화)를 유지하는 이들의 변이체 또는 동족체를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 변이체 또는 동족체는 자연 발생 Nkp46 단백질과 비교하여, 전체 서열 또는 서열의 일부 (예를 들어, 50개, 100개, 150개 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 구현예에서, Nkp46 단백질은 유니프로트 참조 번호 076036로 식별된 단백질, 또는 이와 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다.
- [0080] 본원에서 언급되는 "BAFF-R", "BAFF 수용체" 또는 "BAFF-R 단백질"은 종양 괴사인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 13C (TNFRSF13C)로도 알려진 B-세포 활성화인자 수용체 (BAFF-R)의 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태, 또는 BAFF-R 활성화 (예를 들어, BAFF-R과 비교하여 적어도 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 이내의 활성화)를 유지하는 이들의 변이체 또는 동족체를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 변이체 또는 동족체는 자연 발생 BAFF-R 단백질과 비교하여, 전체 서열 또는 서열의 일부 (예를 들어, 50개, 100개, 150개 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 구현예에서, BAFF-R 단백질은 유니프로트 참조 번호 Q96RJ3로 식별된 단백질, 또는 이와 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다. 구현예에서, BAFF-R 단백질은 유니프로트 참조 번호 Q9D8D0로 식별된 단백질, 또는 이와 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다. 구현예에서, BAFF-R 단백질은 NCBI 참조 번호 GI:16445027로 식별된 단백질, 또는 이와 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다. 구현예에서, BAFF-R 단백질은 NCBI 참조 번호 GI:16306481로 식별된 단백질, 또는 이와 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다.

[0081] **II. 재조합 단백질 조성물**

[0082] 본원에서는 특히, BAFF-A 및 효과기 세포에 효과기 세포에 발현된 항원 (예로, CD3)에 대한 결합을 통해 결합할 수 있는 재조합 단백질 (예로, 이중특이적 항체)가 제공된다. 재조합 단백질 (예로, 이중특이적 항체)은 (i) 효과기 세포 리간드 (예로, CD3)에 결합할 수 있는 제 1 항체 영역; 및 (ii) 제 2 항체 항원 (예로, 인간 BAFF-R 단백질)에 결합할 수 있는 제 2 항체 영역을 포함하고, 높은 친화도 및 특이도로 인간 BAFF-R 단백질에 결합한다. 본원에 제공된 재조합 단백질 (예로, 이중특이적 항체)의 효과기 세포 상의 항원 (예로, 효과기 T 세포 상의 CD3) 및 B 세포 상의 BAFF-R에 대한 동시적 결합은 효과기 세포 (예로, T 세포) 및 악성 또는 자가반응성 B 세포의 사멸을 유도한다. 따라서, 본원에 제공된 조성물 및 방법은 특히 암 (예로, B 세포 악성 종양) 또는 자가면역 질환의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 목적으로, 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 제 2 항체 영

역은 공개된 국제특허출원 PCT/US2017/036178에 기재된 임의의 BAFF-R 특이적 항체를 포함하며, 이는 본원에 모든 목적으로 참조문헌으로 인용된다. 예를 들어, 제 2 항체 영역은 본원에서 "H90 Ab", "인간화 C90", "인간화 C90-1", "인간화 C90-2", "인간화 C90-3", "C90", "C90-1", "C90-2" 또는 "C90-3"으로서 지칭되는 임의의 인간화 BAFF-R 항체를 포함할 수 있다.

- [0083] 일 양태에서, 제조합 단백질로서, (i) 효과기 세포 리간드 (예로, CD3)에 결합할 수 있는 제 1 항체 영역; 및 (ii) 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함하는, 제조합 단백질이 제공된다. 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 1에 제시된 CDR L1, 서열번호 2에 제시된 CDR L2 및 서열번호 3에 제시된 CDR L3을 포함한다. 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 4에 제시된 CDR H1, 서열번호 5에 제시된 CDR H2 및 서열번호 6에 제시된 CDR H3을 포함한다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 BAFF-R 단백질 또는 이의 단편에 결합한다. 본원에서 입증된 CDR이 서열번호 (예를 들어, 서열번호 1, 2, 3, 4, 5, 6, 38, 38, 40, 41, 42, 43)로 "제시"되는 경우, CDR은 해당 서열번호에 의해 언급되는 서열을 갖는다. 일반적으로, 서열이 특정한 서열번호의 서열로 제시된 경우, 상기 서열은 상기 서열번호에 의해 언급된 서열의 서열을 갖는다.
- [0084] 본원에 제공된 제조합 단백질은 상이한 항체 클론 (예를 들어, C90-1, C90-2, C90-3, C55-1, C55-2, C55-3)로부터 유래한 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 포함 할 수 있으며, 이는 동일한 CDR 및 상이한 FR (예를 들어, C90-1, C90-2 및 C90-3) 또는 상이한 CDR (예를 들어, C90 클론으로부터의 CDR 및 C55 클론으로부터의 CDR)을 포함한다. 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 제조합 단백질의 제 2 항체 영역은 scFv일 수 있다. 제 2 항체 영역이 scFv인 곳에서, 제 2 항체 영역은 H90, C90-1, C90-2 또는 C90-3으로서 지칭될 수 있으며, 서열번호 1에 제시된 CDR L1, 서열번호 2에 제시된 CDR L2, 서열번호 3에 제시된 CDR L3, 서열번호 4에 제시된 CDR H1, 서열번호 5에 제시된 CDR H2 및 서열번호 6에 제시된 CDR H3를 포함한다. 구현예에서, 제 2 항체 영역이 scFv이고, C55-1, C55-2 또는 C55-3로서 지칭될 수 있으며, 서열번호 38에 제시된 CDR L1, 서열번호 39에 제시된 CDR L2, 서열번호 40에 제시된 CDR L3, 서열번호 41에 제시된 CDR H1, 서열번호 42에 제시된 CDR H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR H3를 포함한다.
- [0085] 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 7, 서열번호 8 또는 서열번호 9의 서열을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 7의 서열을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 8의 서열을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 9의 서열을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 7의 서열이다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 8의 서열이다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 9의 서열이다.
- [0086] 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 10, 서열번호 11 또는 서열번호 12의 서열을 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 10의 서열을 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 11의 서열을 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 12의 서열을 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 10의 서열이다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 11의 서열이다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 12의 서열이다.
- [0087] 구현예에서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 13에 제시된 FR L1, 서열번호 14에 제시된 FR L2, 서열번호 15에 제시된 FR L3 및 서열번호 16에 제시된 FR L4를 포함한다. 구현예에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 25에 제시된 FR H1, 서열번호 26에 제시된 FR H2, 서열번호 27에 제시된 FR H3 및 서열번호 28에 제시된 FR H4를 포함한다.
- [0088] 구현예에서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 17에 제시된 FR L1, 서열번호 18에 제시된 FR L2, 서열번호 19에 제시된 FR L3 및 서열번호 20에 제시된 FR L4를 포함한다. 구현예에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 29에 제시된 FR H1, 서열번호 30에 제시된 FR H2, 서열번호 31에 제시된 FR H3 및 서열번호 32에 제시된 FR H4를 포함한다.
- [0089] 구현예에서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 21에 제시된 FR L1, 서열번호 22에 제시된 FR L2, 서열번호 23에 제시된 FR L3 및 서열번호 24에 제시된 FR L4를 포함한다. 구현예에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 33에 제시된 FR H1, 서열번호 34에 제시된 FR H2, 서열번호 35에 제시된 FR H3 및 서열번호 36에 제시된 FR H4를 포함한다.
- [0090] 구현예에서, 제 2 항체 영역은 서열번호 7의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 10의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 C90-1이다. 추가의 구현예에서, 제 2 항체 영역은 서열번호 7의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 10의 중쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0091] 구현예에서, 제 2 항체 영역은 서열번호 8의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 C90-2이다. 추가의 구현예에서, 제 2 항체 영역은 서열번호 8의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0092] 구현예에서, 제 2 항체 영역은 서열번호 9의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 12의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 C90-3이다. 추가의 구현예에서, 제 2 항체 영역은 서열번호 9의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 12의 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0093] 일 양태에서, 제조합 단백질로서, (i) 효과기 세포 리간드에 결합할 수 있는 제 1 항체 영역; 및 (ii) (a) 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함하는, 제조합 단백질이 제공된다. 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 38에 제시된 CDR L1, 서열번호 39에 제시된 CDR L2 및 서열번호 40에 제시된 CDR L3을 포함한다. 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 41에 제시된 CDR H1, 서열번호 42에 제시된 CDR H2 및 서열번호 43에 제시된 CDR H3을 포함한다.
- [0094] 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 44, 서열번호 45 또는 서열번호 46의 서열을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 44의 서열을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 45의 서열을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 46의 서열을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 44의 서열이다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 45의 서열이다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 서열번호 46의 서열이다.
- [0095] 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 47, 서열번호 48 또는 서열번호 49의 서열을 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 47의 서열을 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 48의 서열을 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 49의 서열을 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 47의 서열이다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 48의 서열이다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열번호 49의 서열이다.
- [0096] 구현예에서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 50에 제시된 FR L1, 서열번호 51에 제시된 FR L2, 서열번호 52에 제시된 FR L3 및 서열번호 53에 제시된 FR L4를 포함한다. 구현예에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 62에 제시된 FR H1, 서열번호 63에 제시된 FR H2, 서열번호 64에 제시된 FR H3 및 서열번호 65에 제시된 FR H4를 포함한다.
- [0097] 구현예에서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 54에 제시된 FR L1, 서열번호 55에 제시된 FR L2, 서열번호 56에 제시된 FR L3 및 서열번호 57에 제시된 FR L4를 포함한다. 구현예에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 66에 제시된 FR H1, 서열번호 67에 제시된 FR H2, 서열번호 68에 제시된 FR H3 및 서열번호 69에 제시된 FR H4를 포함한다.
- [0098] 구현예에서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 58에 제시된 FR L1, 서열번호 59에 제시된 FR L2, 서열번호 60에 제시된 FR L3 및 서열번호 61에 제시된 FR L4를 포함한다. 구현예에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 70에 제시된 FR H1, 서열번호 71에 제시된 FR H2, 서열번호 72에 제시된 FR H3 및 서열번호 73에 제시된 FR H4를 포함한다.
- [0099] 구현예에서, 제 2 항체 영역은 서열번호 44의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 47의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 C55-1이다. 추가의 구현예에서, 제 2 항체 영역은 서열번호 44의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 47의 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0100] 구현예에서, 제 2 항체 영역은 서열번호 45의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 48의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 C55-2이다. 추가의 구현예에서, 제 2 항체 영역은 서열번호 45의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 48의 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0101] 구현예에서, 제 2 항체 영역은 서열번호 46의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 49의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 C55-3이다. 추가의 구현예에서, 제 2 항체 영역은 서열번호 46의 경쇄 가변 영역 및 서열번호 49의 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0102] CDR 및 FR의 위치는 카밧 번호매김 시스템 (Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 제 5판, US Department of Health and Human Services, US Government Printing Office (1991))에 의해 정의될 수 있다. 마찬가지로, 항체의 경쇄 또는 중쇄 내의 개별 잔기가 차지하는 위치는 카밧 번호매김 시스템에 의해 정의될 수 있다. 따라서, 인간화 항체의 경쇄 및 중쇄 내의 결합에 필요한 잔기의 위치는 당 업계에 널리 공

지된 카뱃 번호매김 시스템에 따른 잔기의 위치에 의해 정의 될 수 있다. 상기에 기술된 바와 같이, 인간화 항체는 공여자 항체 (예로, 마우스)로부터의 CDR 및 인간 항체로부터의 가변 영역 구조틀 (FR)을 갖는 항체일 수 있다. 구조틀 영역 (FR)은 인간화 항체에서 CDR을 제자리에 보유하는 것으로 언급된다. 아미노-말단부터 진행하여, 이들 영역은 각각 경쇄의 경우 FR L1, FR L2, FR L3 및 FR L4로 지정되고, 중쇄의 경우 FR H1, FR H2, FR H3 및 FR H4로 지정된다. 놀랍게도, 본 발명은 제 2 항체 영역의 에피토프 결합에 중요한 구조틀 영역 내의 하나 이상의 잔기를 포함하는 재조합 단백질 (예로, 이중특이적 항체)을 제공한다. 에피토프 결합 (예로, BAFF-R 결합)에 관여하는 (또는 중요한) 구조틀 영역 잔기는 본원에서 결합 구조틀 영역 잔기로서 지칭된다. 결합 구조틀 영역 잔기는 경쇄 가변 도메인의 구조틀 영역 (즉, FR L1, FR L2, FR L3, FR L4)에 존재할 수 있거나, 중쇄 가변 도메인의 구조틀 영역 (즉, FR H1, FR H2, FR H3, FR H4)에 존재할 수 있다. 경쇄의 FR L3 영역에 존재하는 결합 구조틀 잔기는 본원에서 FR L3 결합 구조틀 영역 잔기로서 지칭된다. 따라서, 중쇄의 FR H3 영역에 존재하는 결합 구조틀 잔기는 본원에서 FR H3 결합 구조틀 영역 잔기로서 지칭된다.

[0103] 구현예에서, 제 2 항체 영역은 적어도 하나의 결합 구조틀 영역 잔기를 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 적어도 하나의 결합 구조틀 영역 잔기를 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 하나 이상의 FR L1, FR L2, FR L3 또는 FR L4 결합 구조틀 영역 잔기를 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 하나 이상의 FR L1 결합 구조틀 영역 잔기를 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 하나 이상의 FR L2 결합 구조틀 영역 잔기를 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 하나 이상의 FR L3 결합 구조틀 영역 잔기를 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 하나 이상의 FR L4 결합 구조틀 영역 잔기를 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 하나 이상의 FR H1, FR H2, FR H3 또는 FR H4 결합 구조틀 영역 잔기를 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 하나 이상의 FR H1 결합 구조틀 영역 잔기를 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 하나 이상의 FR H2 결합 구조틀 영역 잔기를 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 하나 이상의 FR H3 결합 구조틀 영역 잔기를 포함한다. 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 하나 이상의 FR H4 결합 구조틀 영역 잔기를 포함한다.

[0104] 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 적어도 하나의 결합 구조틀 영역 잔기 (예로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 이상의 잔기)를 포함하고, 중쇄 가변 도메인은 하나 이상의 결합 구조틀 영역 잔기 (예로, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 이상의 잔기)를 포함한다. 항체 또는 항체 영역 내의 결합 구조틀 영역 잔기의 위치는 CDR 잔기의 위치와 유사하게 카뱃 번호매김 시스템에 의해 정의될 수 있다.

[0105] 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 7번에 상응하는 위치에 세린을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 8번에 상응하는 위치에 프롤린을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 15번에 상응하는 위치에 발린을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 22번에 상응하는 위치에 트레오닌을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 24번에 상응하는 위치에 글루타민을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 41번에 상응하는 위치에 글리신을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 42번에 상응하는 위치에 라이신을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 43번에 상응하는 위치에 알라닌을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 44번에 상응하는 위치에 프롤린을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 56번에 상응하는 위치에 트레오닌을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 72번에 상응하는 위치에 트레오닌을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 73번에 상응하는 위치에 페닐알라닌을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 79번에 상응하는 위치에 글루타민을 포함한다. 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 104번에 상응하는 위치에 발린을 포함한다.

[0106] 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 7번에 상응하는 위치에 세린, 카뱃 위치 8번에 상응하는 위치에 프롤린, 카뱃 위치 15번에 상응하는 위치에 발린, 카뱃 위치 22번에 상응하는 위치에 트레오닌, 카뱃 위치 24번에 상응하는 위치에 글루타민 또는 세린, 카뱃 위치 41번에 상응하는 위치에 글리신, 카뱃 위치 42번에 상응하는 위치에 라이신, 카뱃 위치 43번에 상응하는 위치에 알라닌 또는 트레오닌, 카뱃 위치 44번에 상응하는 위치에 프롤린, 카뱃 위치 56번에 상응하는 위치에 트레오닌, 카뱃 위치 72번에 상응하는 위치에 트레오닌, 카뱃 위치 73번에 상응하는 위치에 페닐알라닌 또는 라이신, 카뱃 위치 79번에 상응하는 위치에 글루타민 또는 카뱃 위치 104번에 상응하는 위치에 발린을 포함한다.

[0107] 구현예에서, 경쇄 가변 도메인은 카뱃 위치 7번에 상응하는 위치에 세린, 카뱃 위치 8번에 상응하는 위치에 프롤린, 카뱃 위치 15번에 상응하는 위치에 발린, 카뱃 위치 22번에 상응하는 위치에 트레오닌, 카뱃 위치 24번에

에 상응하는 위치에 발린을 포함한다.

- [0112] 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 카바트 위치 10번에 상응하는 위치에 트레오닌 또는 알라닌, 카바트 위치 11번에 상응하는 위치에 라이신, 카바트 위치 12번에 상응하는 위치에 발린, 카바트 위치 15번에 상응하는 위치에 트레오닌, 카바트 위치 19번에 상응하는 위치에 트레오닌, 카바트 위치 23번에 상응하는 위치에 트레오닌, 카바트 위치 41번에 상응하는 위치에 프롤린, 카바트 위치 44번에 상응하는 위치에 알라닌, 카바트 위치 61번에 상응하는 위치에 세린 또는 트레오닌, 카바트 위치 66번에 상응하는 위치에 알라닌, 카바트 위치 70번에 상응하는 위치에 트레오닌, 카바트 위치 75번에 상응하는 위치에 라이신, 카바트 위치 79번에 상응하는 위치에 발린, 카바트 위치 81번에 상응하는 위치에 트레오닌 또는 라이신, 카바트 위치 82번에 상응하는 위치에 메티오닌, 카바트 위치 82B번에 상응하는 위치에 아스파라신, 카바트 위치 82C번에 상응하는 위치에 메티오닌, 카바트 위치 84번에 상응하는 위치에 프롤린, 카바트 위치 85번에 상응하는 위치에 발린, 카바트 위치 108번에 상응하는 위치에 라이신 또는 카바트 위치 109번에 상응하는 위치에 발린인 결합 구조를 영역 잔기를 포함한다.
- [0113] 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질 (예로, 이종특이적 항체)은 하나 이상의 Fab' 단편을 포함할 수 있다. 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질 (예로, 이종특이적 항체)은 제 1 항체 영역 및 제 2 항체 영역을 포함하고, 여기서 제 1 항체 영역은 제 1 Fab' 단편일 수 있거나, 제 2 항체 영역은 제 2 Fab' 단편일 수 있다. 본원에 제공된 재조합 단백질 (예로, 이종특이적 항체)이 Fab' 단편을 포함하는 곳에서, 재조합 단백질은 각각 독립적으로 중쇄 (예로, 불변 및 가변 영역을 포함함) 및 경쇄 (예로, 불변 및 가변 영역을 포함함)를 포함하는 제 1 항체 결합 영역 및 제 2 항체 결합 영역을 포함할 수 있다. Fab' 단편은 인간화 중쇄 (예로, 불변 영역 및 가변 영역을 포함함) 및 인간화 경쇄 (예로, 불변 영역 및 가변 영역을 포함함)를 포함한다. 따라서, 구현예에서, 제 1 항체 영역은 제 1 Fab' 단편이거나, 제 2 항체 영역은 제 2 Fab' 단편이다. 구현예에서, 제 1 항체 영역은 제 1 Fab' 단편이다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 제 2 Fab' 단편이다. 구현예에서, 제 1 항체 영역은 제 1 Fab' 단편이고, 제 2 항체 영역은 제 2 Fab' 단편이다.
- [0114] 제 1 또는 제 2 항체 영역은 각각 제 1 scFv 또는 제 2 scFv일 수 있다. 단일 사슬 항체는 가변 경쇄 및 가변 중쇄를 포함한다. 당업자라면 2개의 동일한 폴리펩티드 사슬 쌍을 포함하고, 각 쌍이 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄를 갖는 면역글로불린 항체와는 대조적으로, 단일 사슬 항체가 단일 경쇄 및 단일 중쇄를 포함하는 것을 바로 인식할 것이다. 각각의 경쇄 및 중쇄는 다시 표적 항원에 결합에 관여하는 가변 ("V") 영역(즉, 가변 경쇄 및 가변 중쇄) 및 면역계의 다른 구성성과 상호작용하는 불변 ("C") 영역인 2개의 영역으로 구성된다. 단일 사슬 항체의 가변 경쇄 및 가변 중쇄는 링커 펩티드를 통해 연결될 수 있다. 구현예에서, 링커 펩티드는 서열번호 37에 제시된 서열을 포함한다. 구현예에서, 링커 펩티드는 서열번호 37에 제시된 서열이다. 단일 사슬 항체의 링커 펩티드의 예는 Bird, R. E., Hardman, K. D., Jacobson, J. W., Johnson, S., Kaufman, B. M., Lee, S. M., Lee, T., Pope, S. H., Riordan, G. S. and Whitlow, M. (1988)에 기술되어 있다. scFv 항체를 제조하는 방법은 기술되어 왔다. Huse *et al.*, Science 246: 1275-1281 (1989); Ward *et al.*, Nature 341: 544-546 (1989); 및 Vaughan *et al.*, Nature Biotech. 14: 309-314 (1996) 참조. 간략하게, 면역화된 동물의 B 세포로부터 mRNA를 분리하고, cDNA를 준비한다. cDNA는 면역글로불린의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인에 특이적인 프라이머를 사용하여 증폭된다. PCR 산물이 정제되고, 핵산 서열을 연결시킨다. 링커 펩티드가 필요한 경우, 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열이 중쇄 및 경쇄 핵산 서열 사이에 삽입된다. scFv를 인코딩하는 핵산은 벡터에 삽입되어 적절한 숙주 세포에서 발현된다.
- [0115] 구현예에서, 제 1 항체 영역은 제 1 단일 사슬 가변 단편이거나, 제 2 항체 영역은 제 2 단일 사슬 가변 단편이다. 구현예에서, 제 1 항체 영역은 제 1 단일 사슬 가변 단편이다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 제 2 단일 사슬 가변 단편이다. 구현예에서, 제 1 항체 영역은 제 1 단일 사슬 가변 단편이고, 제 2 항체 영역은 제 2 단일 사슬 가변 단편이다.
- [0116] 특이적 에피토프 (예로, BAFF-R)에 결합하는 항체의 능력은 평형 해리 상수 (K_D)로 설명될 수 있다. 본원에 정의된 평형 해리 상수 (K_D)는 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있는 제 2 항체 영역의 해리 속도 (K-off) 및 결합 속도 (K-on)의 비율이다. 이것은 공식 $K_D = K\text{-off}/K\text{-on}$ 에 의해 설명된다. 따라서, 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 5 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 4.5 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 4 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 3.5 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 3 nM 미만의 평형

해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 2.5 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 2 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 1.5 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 1 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 0.5 nM 미만의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다.

[0117] 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 0.5 nM의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 1 nM의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 1.5 nM의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 2 nM의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 2.5 nM의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 3 항체 영역은 약 2 nM의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 3.5 nM의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 4 nM의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 4.5 nM의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 5 nM의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다. 구현예에서, 제 2 항체 영역은 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5 nM의 평형 해리 상수 (K_D)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있다.

[0118] 일 양태에서, 약 4 nM 미만의 K_D 로 BAFF-R에 결합할 수 있는 재조합 단백질이 제공된다. 또 다른 양태에서, 약 4 nM 미만의 K_D 로 BAFF-R에 결합하는 재조합 단백질이 제공된다. 구현예에서, 항체는 BAFF-R 활성을 유도하지 않는다.

[0119] 본원에 제공된 재조합 단백질은 효과기 세포 리간드에 결합할 수 있는 제 1 항체 영역을 포함한다. 구현예에서, 효과기 세포 리간드는 CD3 단백질이다. 구현예에서, 제 1 항체 영역은 (a) 서열번호 74에 제시된 CDR L1, 서열번호 75에 제시된 CDR L2 및 서열번호 76에 제시된 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및 (b) 서열번호 77에 제시된 CDR H1, 서열번호 78에 제시된 CDR H2 및 서열번호 79에 제시된 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0120] 구현예에서, 제 1 항체 영역은 (a) 서열번호 81에 제시된 CDR L1, 서열번호 82에 제시된 CDR L2 및 서열번호 83에 제시된 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및 (b) 서열번호 84에 제시된 CDR H1, 서열번호 85에 제시된 CDR H2 및 서열번호 86에 제시된 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0121] 구현예에서, 제 1 항체 영역은 제 1 단일 사슬 가변 단편 (scFv)이다. 구현예에서, 제 1 scFv는 서열번호 80 또는 서열번호 87의 서열을 포함한다. 구현예에서, 제 1 scFv는 서열번호 80의 서열을 포함한다. 구현예에서, 제 1 scFv는 서열번호 87의 서열을 포함한다. 구현예에서, 제 1 scFv는 서열번호 80 또는 서열번호 87의 서열이다. 구현예에서, 제 1 scFv는 서열번호 80의 서열이다. 구현예에서, 제 1 scFv는 서열번호 87의 서열이다.

[0122] 구현예에서, 제 2 항체 영역은 BAFF-R 단백질에 결합된다. 구현예에서, BAFF-R 단백질은 인간 BAFF-R 단백질이다. 구현예에서, BAFF-R 단백질은 NCBI 유전자 ID 번호 115650으로 식별되는 핵산 서열에 의해 인코딩된다. 구현예에서, BAFF-R 단백질은 세포의 일부를 형성한다. 구현예에서, BAFF-R 단백질은 세포 표면에서 발현된다. 구현예에서, 세포는 림프성 세포이다. 구현예에서, 세포는 B세포이다. 구현예에서, 세포는 암 세포이다. 구현예에서, 암 세포는 림프종 세포이다.

[0123] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 (a) 서열번호 74에 제시된 CDR L1, 서열번호 75에 제시된 CDR L2 및 서열번호 76에 제시된 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및 (b) 서열번호 77에 제시된 CDR H1, 서열번호 78에 제시된 CDR H2 및 서열번호 79에 제시된 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 1 항체 영역 및 서열번호 7의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 10의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.

[0124] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 (a) 서열번호 74에 제시된 CDR L1, 서열번호 75에 제시된 CDR L2 및 서열번호

45의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 48의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.

- [0134] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 (a) 서열번호 81에 제시된 CDR L1, 서열번호 82에 제시된 CDR L2 및 서열번호 83에 제시된 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및 (b) 서열번호 84에 제시된 CDR H1, 서열번호 85에 제시된 CDR H2 및 서열번호 86에 제시된 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 1 항체 영역 및 서열번호 46의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 49의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.
- [0135] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 서열번호 80의 서열을 갖는 제 1 항체 영역 및 서열번호 7의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 10의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.
- [0136] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 서열번호 80의 서열을 갖는 제 1 항체 영역 및 서열번호 8의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 11의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.
- [0137] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 서열번호 80의 서열을 갖는 제 1 항체 영역 및 서열번호 9의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 12의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.
- [0138] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 서열번호 87의 서열을 갖는 제 1 항체 영역 및 서열번호 7의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 10의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.
- [0139] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 서열번호 87의 서열을 갖는 제 1 항체 영역 및 서열번호 8의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 11의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.
- [0140] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 서열번호 87의 서열을 갖는 제 1 항체 영역 및 서열번호 9의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 12의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.
- [0141] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 서열번호 80의 서열을 갖는 제 1 항체 영역 및 서열번호 44의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 47의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.
- [0142] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 서열번호 80의 서열을 갖는 제 1 항체 영역 및 서열번호 45의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 48의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.
- [0143] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 서열번호 80의 서열을 갖는 제 1 항체 영역 및 서열번호 46의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 49의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.
- [0144] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 서열번호 87의 서열을 갖는 제 1 항체 영역 및 서열번호 44의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 47의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.
- [0145] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 서열번호 87의 서열을 갖는 제 1 항체 영역 및 서열번호 45의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 48의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.
- [0146] 일 구현예에서, 재조합 단백질은 서열번호 87의 서열을 갖는 제 1 항체 영역 및 서열번호 46의 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열번호 49의 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 제 2 항체 영역을 포함한다.

[0147] **III. 약제학적 조성물**

[0148] 본 발명의 제제 (예로, 본원에서 제공된 재조합 단백질)는 종종 활성 치료제, 즉 다양한 다른 약제학적으로 허용가능한 성분을 포함하는 약제학적 조성물로서 투여된다. Remington 's Pharmaceutical Science, 제 15판, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1980 참조. 바람직한 형태는 의도된 투여 방식 및 치료적 적용에 의존한다. 또한, 조성물은 원하는 제형물에 의존하여 약제학적으로 허용가능한 비-독성 담체 또는 희석제를 포함할 수 있으며, 이는 동물 또는 인간 투여를 위한 약제학적 조성물을 제형화하는데 공통적으로 사용되는 비히클로서 정의된다. 희석제는 조합의 생물학적 활성에 영향을 미치지 않도록 선택된다. 이러한 희석제의 예는 증류수, 생리학적 인산염 완충 식염수, 링거 용액, 텍스트로스 용액 및 헵크 용액이다. 또한, 약제학적 조성물 또는 제형물도 다른 담체, 아쥬반트, 또는 비-독성, 비-치료적, 비-면역원성 안정화제 등을 포함할 수 있다.

[0149] 조성물은 치료적 또는 예방적 처치를 위해 투여될 수 있다. 치료적 적용에서, 조성물은 질환 (예로, 암)으로 고생하는 환자에게 "치료적 유효량"으로 투여된다. 이러한 용도를 위한 유효량은 질환의 중증도와 환자의 일반적인 건강 상태에 의존한다. 조성물의 단일 또는 다중 투여는 환자에 의해 요구되고 내성화되는 용량 및 빈도에 의존하여 투여될 수 있다. 본 발명의 목적으로 "환자" 또는 "대상체"는 인간 및 다른 동물, 특히 포유류 모두를

포함한다. 따라서, 방법은 인간 치료법 및 수의학적 적용 모두에 적용가능하다. 바람직한 구현예에서, 환자는 포유류, 바람직하게는 영장류이고, 가장 바람직한 구현예에서 환자는 인간이다.

- [0150] 경구 투여에 적합한 제형물은 (a) 액체 용액, 예컨대 물, 식염수 또는 PEG 400과 같은 희석제에 현탁된 본원에 제공된 항체의 유효량; (b) 각각 액체, 고체, 과립 또는 젤라틴으로서 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 사के트 또는 정제; (c) 적절한 액체 중 현탁액; 및 (d) 적합한 에멀전으로 구성될 수 있다. 정제 형태는 락토스, 슈크로스, 만니톨, 소르비톨, 인산 칼슘, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정성 셀룰로스, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 기타 부형제, 착색제, 충전제, 결합제, 희석제, 완충제, 보습제, 방부제, 향미제, 염료, 붕해제 및 약제학적으로 적격한 담체 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 향미제, 예로 슈크로스 중 활성 성분을 포함할 수 있을뿐만 아니라, 파스틸은 젤라틴 및 글리세린과 같은 불활성 베이스 또는 슈크로스 중 활성 성분을 포함하고, 아카시아 에멀전, 젤 등은 활성 성분에 추가하여 당 업계에 공지된 담체를 포함한다.
- [0151] 또한, 약제학적 조성물은 단백질, 키토산과 같은 다당류, 폴리락트산, 폴리글리콜산 및 공중합체 (예컨대 라텍스 기능화된 세파로스 (TM), 아가로스, 셀룰로스 등)와 같은 크고 천천히 대사되는 거대분자, 중합체 아미노산, 아미노산 공중합체 및 지질 응집체 (예로, 오일 비말 또는 리포솜)를 포함할 수 있다. 추가적으로, 이들 담체는 면역자극제 (즉, 아췌반트)로서 작용할 수 있다.
- [0152] 직장 투여에 적합한 제형물은 예를 들어 좌약 베이스와 함께 포장된 핵산으로 구성된 좌약을 포함한다. 적합한 좌약 베이스에는 천연 또는 합성 트리글리세리드 또는 파라핀 탄화수소가 포함된다. 또한, 예를 들어 액체 트리글리세리드, 폴리에틸렌 글리콜 및 파라핀 탄화수소를 포함하는 베이스와 선택한 화합물의 조합으로 구성된 젤라틴 직장 캡슐을 사용하는 것도 가능하다.
- [0153] 예를 들어, 관절내 (관절에서), 정맥내, 근육내, 종양내, 피부내, 복강내 및 피하 경로에 의하는 것과 같은 비경구 투여에 적합한 제형물은 항산화제, 완충액, 세균증식억제제 및 제형물을 의도된 수여자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 포함할 수 있는 수용성 및 비-수용성 등장성 멸균 주사 용액, 그리고 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 방부제를 포함할 수 있는 수용성 및 비-수용성 멸균 현탁액을 포함한다. 본 발명의 관행에서, 조성물은 예를 들어 정맥내 주입에 의해, 경구, 국소, 복강내, 방광내 또는 경막내로 투여될 수 있다. 비경구 투여, 경구 투여 및 정맥내 투여가 바람직한 투여 방법이다. 화합물의 제형물은 앰플 및 바이알과 같은 단위 용량 또는 다중 용량 밀폐 용기에 제공될 수 있다.
- [0154] 주사 용액 및 현탁액은 이전에 설명한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 생체의 요법을 위한 핵산에 의해 형질도입된 세포는 또한 상기 기재된 바와 같이 정맥내 또는 비경구로 투여될 수 있다.
- [0155] 약제학적 제형물은 바람직하게 단위 용량 형태이다. 이러한 형태에서, 조제물은 적절한 정량의 활성 성분을 포함하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 용량 형태는 포장된 조제물일 수 있으며, 포장은 개별 정량의 조제물, 예컨대 바이알 또는 앰플에 넣은 패킷 정제, 캡슐 및 분말을 포함한다. 또한, 단위 용량 형태는 캡슐, 정제, 사के트 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 포장된 형태로의 임의의 이들의 적절한 수일 수 있다. 원하는 경우, 조성물은 또한 다른 적절한 치료제를 함유할 수 있다.
- [0156] 조합된 투여는 별도의 제형물 또는 단일 약제학적 제형물을 사용하는 공동-투여 그리고 임의의 순서로, 바람직하게 둘 다 (또는 모든) 활성 제제가 동시에 생물학적 활성을 발휘하는 기간이 있는 연속적 투여를 고려한다.
- [0157] 본원에 제공된 조성물의 유효량은 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태, 환자가 인간 또는 동물인지 여부, 투여되는 다른 약물 및 치료가 예방적 또는 치료적인지 여부를 포함하는 많은 상이한 요인에 따라 달라진다. 그러나, 당업자라면 안내를 위해 암을 치료하고 예방하는 승인받은 조성물의 용량을 보고 적절한 및/또는 등가의 용량을 즉시 인식할 것이다.
- [0158] 일 양태에서, 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0159] 본원에 제공된 치료적 유효량은 의도된 목적을 달성하는데 효과적인 양을 의미한다. 특정한 적용에 효과적인 실제량은 특히 치료되는 병태에 따라 달라질 것이다. 상기 방법에서 질환을 치료하도록 투여될 때, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 원하는 결과를 달성하는데, 예로 표적 분자 (예로, BAFF-R)의 활성을 조정하고/거나, 효과기 세포 (예로, T 세포)를 활성화하고/거나, 질환 증상 (예로, 암, 자가면역 질환)을 감소, 제거 또는 이의 진행을 지연시키는데 효과적인 재조합 단백질 (예로, 이중특이적 항체)의 양을 포함할 것이다. 본원에서 제공되는 재조합 단백질 (예로, 이중특이적 항체)의 치료적 유효량의 결정은 특히 본원의 상세한 개시에 비추어, 당업자의 능

력에 무난히 속한다.

IV. 치료 방법

- [0160] **IV. 치료 방법**
- [0161] 일 양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 본원에 기재된 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질 (예로, 이중특이적 항체)의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이로써 상기 대상체에서 암을 치료하는, 방법이 제공된다. 구현예에서, 상기 암은 림프종, 백혈병 또는 골수종이다. 구현예에서, 암은 림프종이다. 구현예에서, 상기 림프종은 외투세포 림프종, 소포성 림프종, 확산성 거대 B 세포 림프종, 변연부 림프종 또는 버킷 림프종이다. 구현예에서, 림프종은 외투세포 림프종이다. 구현예에서, 림프종은 소포성 림프종이다. 구현예에서, 림프종은 확산성 거대 B 세포 림프종이다. 구현예에서, 림프종은 변연부 림프종이다. 구현예에서, 림프종은 버킷 림프종이다.
- [0162] 구현예에서, 상기 암은 백혈병이다. 구현예에서, 백혈병은 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 또는 털세포 백혈병이다. 구현예에서, 백혈병은 림프모구성 백혈병이다. 구현예에서, 백혈병은 만성림프구성 백혈병이다. 구현예에서, 백혈병은 털세포 백혈병이다.
- [0163] 구현예에서, 상기 암은 골수종이다. 구현예에서, 골수종은 다발성 골수종이다.
- [0164] 구현예에서, 상기 방법은 대상체에게 제 2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 구현예에서, 치료제는 CD20 항원에 결합할 수 있는 키메라 단일클론 항체이다. 구현예에서, 치료제는 리툽시맙이다. 용어 "리툽시맙"은 통상적인 의미에서 ATCC 코드 L01XC02에 의해 식별된 단백질 CD20에 대한 단일클론 항체를 말한다.
- [0165] 또 다른 양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질 (예로, 이중특이적 항체)의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이로써 상기 대상체에서 자가면역 질환을 치료하는, 방법이 제공된다. 구현예에서, 상기 자가면역 질환은 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 사구체 신염, 쇼그렌 증후군 또는 자가면역 용혈성 빈혈이다. 구현예에서, 자가면역 질환은 류마티스성 관절염이다. 구현예에서, 자가면역 질환은 전신 홍반성 루푸스이다. 구현예에서, 자가면역 질환은 다발성 경화증이다. 구현예에서, 자가면역 질환은 사구체 신염이다. 구현예에서, 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다. 구현예에서, 자가면역 질환은 자가면역 용혈성 빈혈이다. 구현예에서, 상기 방법은 대상체에게 제 2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0166] 본원에 제공된 치료적 유효량은 의도된 목적을 달성하는데 효과적인 양을 의미한다. 특정한 적용에 효과적인 실례량은 특히 치료되는 병태에 따라 달라질 것이다. 상기 방법에서 질환을 치료하도록 투여될 때, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 원하는 결과를 달성하는데, 예로 표적 분자 (예로, BAFF-R)의 활성을 조정하고/거나, 효과기 세포를 활성화하고/거나, 질환 증상 (예로, 암, 자가면역 질환)을 감소, 제거 또는 이의 진행을 지연시키는데 효과적인, 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질 (BAFF-R 이중특이적 항체)의 양을 포함할 것이다. 본원에서 제공되는 재조합 단백질 (BAFF-R 이중특이적 항체)의 치료적 유효량의 결정은 특히 본원의 상세한 개시에 비추어, 당업자의 능력에 무난히 속한다.
- [0167] 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용되는 용량 및 농도에서 수여자에게 비-독성이며, 전형적으로 pH 5.0 내지 8.0, 선택적으로 6.0 내지 7.0의 포스페이트, 시트레이트 또는 아세테이트와 같은 완충액; 등장성을 만드는 염화나트륨, 염화칼륨 등과 같은 염; 항산화제; 방부제; 저분자량 폴리펩티드; 단백질; 폴리소르베이트 80과 같은 친수성 중합체; 글리신과 같은 아미노산; 탄수화물; 킬레이팅제; 당; 및 당업자에게 공지된 기타 표준 성분을 포함한다 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 제 22판, Loyd V. Allen et al., 편집자, Pharmaceutical Press (2012)). mAb는 0.1 내지 100 mg/mL, 예로 1 내지 10 mg/mL 또는 10 내지 50 mg/mL, 예를 들어 5, 10, 20, 30, 40, 50 또는 60 mg/mL의 농도로 존재할 수 있다.
- [0168] 본원에서 제공된 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질 (BAFF-R 이중특이적 항체)을 포함하는 약제학적 조성물 (이의 구현예 포함)은 당 업계에 공지된 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라 달라진다. 선택적으로, 투여는 정맥내, 근육내, 복강내 또는 피하로 이루어지거나, 표적 부위에 근접하여 투여된다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척추 또는 표피 투여에 (예로, 주사 또는 주입으로) 적합할 수 있다.
- [0169] 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질 (BAFF-R 이중특이적 항체)의 약제학적 조성물은 당 업계에 널리 공지되고 일상적으로 실행되는 방법에 따라 제조될 수 있다. 예로, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 제 22판, Loyd V. Allen et al., 편집자, Pharmaceutical Press (2012); 및 Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978 참

조. 약제학적 조성물은 바람직하게 GMP 조건 하에서 제조된다. 전형적으로, 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질 (BAFF-R 이중특이적 항체)의 치료적 유효량 또는 유효 용량은 약제학적 조성물에 사용된다. 본원에서 제공되는 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질 (BAFF-R 이중특이적 항체)은 당업자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 약제학적으로 허용가능한 용량 형태로 제형화될 수 있다. 용량 요법은 원하는 최적의 반응 (예로, 치료적 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 여러 분할된 용량이 시간 경과 시 투여될 수 있거나, 용량이 치료 상황의 긴급성에 의해 지시된 바와 같이 비례적으로 감소 또는 증가될 수 있다. 다른 요법 또는 제제와 조합하여 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 재조합 단백질 (BAFF-R 이중특이적 항체)을 제형화하는 것이 유리할 수 있다. 투여의 용이성 및 용량의 균일성을 위해 용량 단위 형태로 비경구 조성물을 제형화하는 것이 유리할 수 있다. 본원에 사용된 용량 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 구별된 단위를 말하고; 각 단위는 필요한 약제학적 부형제와 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된, 본원에 제공된 이의 구현예를 포함한 사전 결정된 정량의 재조합 단백질 (BAFF-R 이중특이적 항체)을 함유한다.

[0170] 약제학적 조성물에서 활성 성분의 실제 용량 수준은 환자에게 독성이 없이도 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 획득하도록 달라질 수 있다. 선택된 용량 수준은 사용된 특정한 조성물의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용 중인 특정한 항체의 배설 속도, 치료 지속기간, 채용된 특정한 조성물과 조합하여 사용된 기타 약물, 화합물 및/또는 물질, 연령, 성별, 체중, 병태, 치료 중인 환자의 일반적인 건강과 이전 병력 및 유사 인자를 포함하는 다양한 약력학적 요인에 의존한다.

[0171] 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하는 데 필요한 수준보다 낮은 수준으로 약제학적 조성물에 사용되는 이의 구현예를 포함하여 본원에 제공된 재조합 단백질 (BAFF-R 이중특이적 항체)의 용량으로 시작하고, 원하는 효과를 달성할 때까지 용량을 점진적으로 증가시킬 수 있다. 일반적으로, 조성물의 유효량은 치료될 특이적 질환 또는 병태, 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태, 환자가 인간 또는 동물인지 여부, 투여되는 다른 약물 및 치료가 예방적 또는 치료적인지 여부를 포함하는 많은 상이한 요인에 따라 달라진다. 안전성 및 효능을 최적화하도록 치료 용량을 적정화하는 것이 필요하다. 이중특이적 항체를 사용한 투여의 경우, 용량은 숙주 체중의 약 0.0001 내지 100 mg/kg, 더욱 일반적으로 0.01 내지 5 mg/kg 범위이다. 예를 들어, 용량은 1 mg/kg 체중 또는 10 mg/kg 체중 또는 1 내지 10 mg/kg 범위 이내일 수 있다. 예시적인 치료 섭생은 2주 또는 3주마다 1회 또는 1개월마다 1회 또는 3 내지 6개월마다 1회 투여를 포함한다.

[0172] 본원에 제공된 재조합 단백질 (BAFF-R 이중특이적 항체)은 이의 구현예를 포함하여 다중 횟수로 투여될 수 있다. 단일 용량 사이의 간격은 매주, 매월 또는 매년일 수 있다. 환자의 이중특이적 항체의 혈액 수준을 측정하여 지시된 바와 같이 간격은 불규칙할 수도 있다. 일부 방법에서, 용량은 1 내지 1000 µg/mL 그리고 일부 방법에서 25 내지 300 µg/mL의 혈장 항체 농도를 달성하도록 조정된다.

[0173] 대안적으로, 본원에 제공된 재조합 단백질 (BAFF-R 이중특이적 항체)은 이의 구현예를 포함하여 서방성 제형물로 투여될 수 있으며, 이 경우 덜 빈번한 투여가 필요하다. 투여의 용량 및 빈도는 환자에서 이의 구현예를 포함하여 본원에 제공된 재조합 단백질 (BAFF-R 이중특이적 항체)의 반감기에 따라 달라진다. 투여의 용량 및 투여 빈도는 치료가 예방적 또는 치료적인지 여부에 따라 달라질 수 있다. 예방적 적용에서, 상대적으로 낮은 용량이 장기간에 걸쳐 상대적으로 드문 간격으로 투여된다. 일부 환자는 남은 여생 동안 계속해서 치료를 받는다. 치료적 적용에서, 비교적 짧은 간격으로 비교적 높은 용량이 때로 질환의 진행이 감소되거나 종결될 때까지, 바람직하게는 환자가 질환 증상의 부분적 또는 완전한 개선을 보일 때까지 필요하다. 이후에, 환자에게 예방적 섭생을 투여할 수 있다.

[0174] **실시예**

[0175] 이중특이적 T 세포 인게이지 (BiTE)는 표적화된 면역치료제로서 사용할 수 있는 이중특이적 단일클론 항체의 부류이다. 전통적인 단일클론 항체와 달리, BiTE 항체는 2개의 단일 사슬 가변 단편 (scFv)으로서 배열된 2개의 고유한 가변 단편으로 구성된다. 하나의 scFv는 CD3 분자를 통해 T 세포를 표적하고, 관여하며, 나머지는 종양 세포의 세포 표면 항원을 표적할 것이다. 2가지 분자를 표적하는 것은 T 세포를 종양 세포에 연결할뿐만 아니라 CD3 신호전달을 통해 T 세포를 활성화한다. 다음으로 활성화된 T 세포는 종양 세포에 대한 세포독 활성을 발휘할 것이다.

[0176] BAFF-R BiTE (이중특이적 항체)는 상기 국제특허출원 PCT/US2017/036178에 개시된 바와 같이, 이전에 개발된 인간화 항-BAFF-R 단일클론 항체의 중쇄 및 경쇄로부터 유래된 scFv로 제작되었다. BAFF-R BiTE의 예비 테스트는 BAFF-R 및 인간 T 세포에 대한 강력한 특이적인 결합을 입증하였다. BAFF-R BiTE는 시험관내에서 BAFF-R 발현하

는 림프종 및 백혈병 계열에 대한 강력한 T 세포 반응을 유도할 수 있다. 건강한 공여자 B 세포도 정상적인 BAFF-R 발현으로 인해 BAFF-R BiTE 및 T 세포 효과기의 존재 하에 세포독성에 노출되었다.

[0177] BAFF-R BiTE 이중특이적 항체는 노브-홀 기술학에 의해 생성되었다. 이중이량체 형성을 용이하게 하기 위해, 홀-내-노브 구조물을 이중특이적 항체에 적용하였다. BAFF-R BiTE (H90Bi)의 경우 환원 및 비-환원 조건 하에서 겔을 전개하였다. 대조군은 대조군/관련없는 BiTE (대조군 Bi, 4-4Bi) 및 원래의 인간화 BAFF-R 항체 (본원에서 C90으로도 지칭되는 H90 Ab)를 포함하였다.

[0178] 이중특이적 항체의 결합 특이도는 도 2에 나타난 바와 같이 BAFF-R/CD3 이중특이적 항체 (H90 BiTE) 결합 야생형 마우스 섬유모세포 L 세포, 조작된 BAFF-R 발현하는 L 세포 (B2D L 세포) 및 건강한 공여자로부터 단리된 T 세포의 FACS 히스토그램을 사용하여 측정하였다. 항체 농도는 0.05 µg 내지 5 µg 범위이었다. 관련없는 BiTE 항체를 대조군으로서 사용하였다. 이차 항체로는 항-인간 IgG 항체를 사용하였다. BAFF-R BiTE 결합은 FACS 플롯을 사용하여 추가로 평가되었으며, 도 8a 내지 도 8f에 도시된 바와 같이 BAFF-R 및 T 세포에 독립적으로 결합하는 것으로 확인되었다.

[0179] 이중특이적 항체의 특이적 세포독성은 BAFF-R 발현하는 L 세포에 대해 측정되었다. 플롯은 크롬 방출 검정법으로부터 계산된 특이적 세포독성 백분율을 나타낸다 (도 3). BAFF-R/CD3 이중특이적 항체 (H90 BiTE)를 효과기 대 표적 (E : T)의 10 : 1의 비율로 건강한 단일 공여자로부터 단리된 효과기 CD8 T 세포와 함께 4시간 동안 크롬 표지된 표적 야생형 또는 BAFF-R 발현하는 L 세포와 배양하였다. 대조군은 대조군/관련없는 BiTE (대조군 Bi, 4-4Bi) 및 원래의 인간화 BAFF-R 항체 (H90 Ab) 또는 CD8 T 세포 단독 (항체 없음)을 포함하였다.

[0180] 악성 B 세포주에 대한 이중특이적 항체의 세포독성이 측정되었다. 플롯은 표시된 바와 같은 다양한 악성 B 세포주에 대한 크롬 방출 검정법으로부터 계산된 특이적 세포독성 백분율을 나타낸다 (도 4). BAFF-R/CD3 이중특이적 항체 (H90 BiTE)를 효과기 대 표적 (E : T)의 10 : 1의 비율로 건강한 단일 공여자로부터 단리된 효과기 CD8 T 세포와 함께 4시간 동안 나타낸 바와 같은 크롬 표지된 표적 세포주와 배양하였다. 대조군은 대조군/관련없는 BiTE (대조군 Bi, 4-4Bi) 및 원래의 인간화 BAFF-R 항체 (H90 Ab) 또는 CD8 T 세포 단독 (항체 없음)을 포함하였다.

[0181] 이중특이적 항체의 용량 의존적 세포독성을 측정하였다. 플롯은 JeKo-1 외투세포 림프종 및 정상 단리된 B 세포에 대한 크롬 방출 검정법으로 계산된 특이적 세포독성 백분율을 나타낸다 (도 5). 다양한 항체 농도의 BAFF-R/CD3 이중특이적 항체 (H90 BiTE)를 효과기 대 표적 (E : T)의 10 : 1의 비율로 건강한 단일 공여자로부터 단리된 효과기 CD8 T 세포와 함께 4시간 동안 크롬 표지된 표적 JeKo-1 또는 정상적인 B 세포와 배양하였다. 대조군은 대조군/관련없는 BiTE (대조군 Bi, 4-4Bi) 및 원래의 인간화 BAFF-R 항체 (H90 Ab) 또는 CD8 T 세포 단독 (항체 없음)을 포함하였다.

[0182] 마우스가 BAFF-R BiTE로 처리된 Z-138 MCL 종양 마우스 모델을 사용한 예시적인 처리 스케줄은 도 6의 모식도로 도시된다. 종양 성장을 감소시키는 BiTE의 효능을 평가하도록 마우스를 처리하였다. 이들 동물에서 종양 성장에 대한 BAFF-R BiTE, 대조군 T 세포 및 PBS의 투여 효과는 도 7에 나타낸다.

[0183] **비공식 서열목록**

[0184] 인간화 C90/H90 CDR L1: ESVDNYGIS (서열번호 1)

[0185] 인간화 C90/H90 CDR L2: AAS (서열번호 2)

[0186] 인간화 C90/H90 CDR L3: QQSKEVPWT (서열번호 3)

[0187] 인간화 C90/H90 CDR H1: GDSITSGY (서열번호 4)

[0188] 인간화 C90/H90 CDR H2: ISYSGST (서열번호 5)

[0189] 인간화 C90/H90 CDR H3: ASPNYPFYAMDY (서열번호6)

[0190] 인간화 C90-1 경쇄 가변 도메인 단백질 서열
 METDTLLLVLLWVPGSTGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGIFSLNWFQKPGQAPRLLIYAASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTLSL
 EPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGGGKVEIKRTV (서열번호 7)

[0191] 인간화 C90-2 경쇄 가변 도메인 단백질 서열
 METDTLLLVLLWVPGSTGDIIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGIFSMNWFQKPGQAPRLLIYAASNRATGIPARFSGSGSGTDFLTLSL

EPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGGGKVEIKRTV (서열번호 8)

- [0192] 인간화 C90-3 경쇄 가변 도메인 단백질 서열
METDTLLLWVLLWVPGSTGDIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASESDNYGISFMNWFQKPKGKAPKLLIYAASNLGSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGGGKVEIKRTV (서열번호 9)
- [0193] 인간화 C90-1 중쇄 가변 도메인 단백질 서열
MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSITSGYWNWIRQHPGKLEYIGYISYSGSTYYPNPSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASPYPFYAMDYWGQGLVTVSS (서열번호 10)
- [0194] 인간화 C90-2 중쇄 가변 도메인 단백질 서열
MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGEVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSITSGYWNWIRQHPGKLEYIGYISYSGSTYYPNPSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCASPYPFYAMDYWGQGLVTVSS (서열번호 11)
- [0195] 인간화 C90-3 중쇄 가변 도메인 단백질 서열
MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGEVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGDSITSGYWNWIRQHPGKLEYIGYISYSGSTYYPNPSLKSRTISRDTSKNQFSLRLLSVTAADTALYYCASPYPFYAMDYWGQGTRVTVSS (서열번호 12)
- [0196] 인간화 C90-1 FR L1: METDTLLLWVLLWVPGSTGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS (서열번호 13)
- [0197] 인간화 C90-1 FR L2: FLNWFQKPKGQAPRLLIY (서열번호 14)
- [0198] 인간화 C90-1 FR L3: NRATGIPARFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAVYYC (서열번호 15)
- [0199] 인간화 C90-1 FR L4: FGGGKVEIKRTV (서열번호 16)
- [0200] 인간화 C90-2 FR L1: METDTLLLWVLLWVPGSTGDIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS (서열번호 17)
- [0201] 인간화 C90-2 FR L2: FMNWFQKPKGQAPRLLIY (서열번호 18)
- [0202] 인간화 C90-2 FR L3: NRATGIPARFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAVYYC (서열번호 19)
- [0203] 인간화 C90-2 FR L4: FGGGKVEIKRTV (서열번호 20)
- [0204] 인간화 C90-3 FR L1: METDTLLLWVLLWVPGSTGDIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRAS (서열번호 21)
- [0205] 인간화 C90-3 FR L2: FMNWFQKPKGKAPKLLIY (서열번호 22)
- [0206] 인간화 C90-3 FR L3: NLGSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAVYYC (서열번호 23)
- [0207] 인간화 C90-3 FR L4: FGQGTKVEIKRTV (서열번호 24)
- [0208] 인간화 C90-1 FR H1: MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGQVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS (서열번호 25)
- [0209] 인간화 C90-1 FR H2: WNWIRQHPGKLEYIGY (서열번호 26)
- [0210] 인간화 C90-1 FR H3: YNPSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC (서열번호 27)
- [0211] 인간화 C90-1 FR H4: WGQGLVTVSS (서열번호 28)
- [0212] 인간화 C90-2 FR H1: MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGEVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS (서열번호 29)
- [0213] 인간화 C90-2 FR H2: WNWIRQHPGKLEYIGY (서열번호 30)
- [0214] 인간화 C90-2 FR H3: YNPSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC (서열번호 31)
- [0215] 인간화 C90-2 FR H4: WGQGLVTVSS (서열번호 32)
- [0216] 인간화 C90-3 FR H1: MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGEVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS (서열번호 33)
- [0217] 인간화 C90-3 FR H2: WNWIRQPPGKLEYIGY (서열번호 34)
- [0218] 인간화 C90-3 FR H3: YNPSLKSRTISRDTSKNQFSLRLLSVTAADTALYYC (서열번호 35)
- [0219] 인간화 C90-3 FR H4: WGQGTRVTVSS (서열번호 36)
- [0220] 인간화 C90 또는 C55 링커: GGGSGGGSGGS (서열번호 37)

- [0221] 인간화 C55 CDR L1: QDISNY (서열번호 38)
- [0222] 인간화 C55 CDR L2: YTS (서열번호 39)
- [0223] 인간화 C55 CDR L3: HQFSELPWT (서열번호 40)
- [0224] 인간화 C55 CDR H1: GFSLSTSGMG (서열번호 41)
- [0225] 인간화 C55 CDR H2: IWWDDDK (서열번호 42)
- [0226] 인간화 C55 CDR H3: ARSFGYGLDY (서열번호 43)
- [0227] 인간화 C55-1 경쇄 가변 도메인 단백질 서열
METDTLLLWVLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDISNYLNWYQKPGKAPKLLIYYTSSLHTGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLQPED
IATYYCHQFSELPWTFGGGKVEIKRTV (서열번호 44)
- [0228] 인간화 C55-2 경쇄 가변 도메인 단백질 서열
METDTLLLWVLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASQDISNYLNWYQKPGKAPKLLIYYTSSLHTGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPED
IATYYCHQFSELPWTFGGGKVEIKRTV (서열번호 45)
- [0229] 인간화 C55-3 경쇄 가변 도메인 단백질 서열
METDTLLLWVLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDISNYLNWYQKPGKTPKLLIYYTSSLHTGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPED
IATYYCHQFSELPWTFGGGKVEIKRTV (서열번호 46)
- [0230] 인간화 C55-1 중쇄 가변 도메인 단백질 서열
MDPKGSLSWRILLFSLAFELSYGQVTLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGMGVGIWIRQPPGKALEWLAHIWDDDKYINPSLKSRLTITKDTSKN
QVVLMTNMDPVDATYYCARSFGYGLDYWGQGLVTVSS (서열번호 47)
- [0231] 인간화 C55-2 중쇄 가변 도메인 단백질 서열
MDPKGSLSWRILLFSLAFELSYGQVTLKESGPTLVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGMGVGIWIRQPPGKALEWLAHIWDDDKYINSSLKSRLTITKDTSKN
QVVLMTNMDPVDATYYCARSFGYGLDYWGQGLVTVSS (서열번호 48)
- [0232] 인간화 C55-3 중쇄 가변 도메인 단백질 서열
MDPKGSLSWRILLFSLAFELSYGQVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGMGVGIWIRQPPGKALEWLAHIWDDDKYINSSLKSRLTITKDTSKN
QVVLKMTNMDPVDATYYCARSFGYGLDYWGQGLVTVSS (서열번호 49)
- [0233] 인간화 C55-1 FR L1: METDTLLLWVLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQAS (서열번호 50)
- [0234] 인간화 C55-1 FR L2: LNWYQKPGKAPKLLIY (서열번호 51)
- [0235] 인간화 C55-1 FR L3: SLHTGVPSRFSGSGSGTDYFTISSLQPEDIATYYC (서열번호 52)
- [0236] 인간화 C55-1 FR L4: FGGGKVEIKRTV (서열번호 53)
- [0237] 인간화 C55-2 FR L1: METDTLLLWVLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSAS (서열번호 54)
- [0238] 인간화 C55-2 FR L2: LNWYQKPGKAPKLLIY (서열번호 55)
- [0239] 인간화 C55-2 FR L3: SLHTGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDIATYYC (서열번호 56)
- [0240] 인간화 C55-2 FR L4: FGGGKVEIKRTV (서열번호 57)
- [0241] 인간화 C55-3 FR L1: METDTLLLWVLLWVPGSTGDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQAS (서열번호 58)
- [0242] 인간화 C55-3 FR L2: LNWYQKPGKTPKLLIY (서열번호 59)
- [0243] 인간화 C55-3 FR L3: SLHTGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDIATYYC (서열번호 60)
- [0244] 인간화 C55-3 FR L4: FGGGKVEIKRTV (서열번호 61)
- [0245] 인간화 C55-1 FR H1: MDPKGSLSWRILLFSLAFELSYGQVTLKESGPTLVKPTQTLTLCTFS (서열번호 62)
- [0246] 인간화 C55-1 FR H2: VGWIRQPPGKALEWLAH (서열번호 63)
- [0247] 인간화 C55-1 FR H3: YNPSLKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYC (서열번호 64)

- [0248] 인간화 C55-1 FR H4: WGQGLVTVSS (서열번호 65)
- [0249] 인간화 C55-2 FR H1: MDPKGSLSWRILLFSLAFELSYGQVTLKESGPTLVKPTQTLTLCTFS (서열번호 66)
- [0250] 인간화 C55-2 FR H2: VGWIRQPPGKALEWLAH (서열번호 67)
- [0251] 인간화 C55-2 FR H3: YNSSLKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYC (서열번호 68)
- [0252] 인간화 C55-2 FR H4: WGQGLVTVSS (서열번호 69)
- [0253] 인간화 C55-3 FR H1: MDPKGSLSWRILLFSLAFELSYGQVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFS (서열번호 70)
- [0254] 인간화 C55-3 FR H2: VGWIRQPPGKALEWLAH (서열번호 71)
- [0255] 인간화 C55-3 FR H3: YNNTSLKSRLTITKDTSKNQVVLKMTNMDPVDATYYC (서열번호 72)
- [0256] 인간화 C55-3 FR H4: WGQGLVTVSS (서열번호 73)
- [0257] 항-CD3 scFv 1 CDR L1: TGAVTSGNY (서열번호 74)
- [0258] 항-CD3 scFv 1 CDR L2: GTK (서열번호 75)
- [0259] 항-CD3 scFv 1 CDR L3: VLWYSNRWW (서열번호 76)
- [0260] 항-CD3 scFv 1 CDR H1: GFTFNKYA (서열번호 77)
- [0261] 항-CD3 scFv 1 CDR H2: IRSKYNNYAT (서열번호 78)
- [0262] 항-CD3 scFv 1 CDR H3: VRHGNFGNSYISYWAY (서열번호 79)
- [0263] 항-CD3 scFv 1 단백질 서열
 EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG
 NFGNSYISYWAYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWWQQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARF
 SGLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL (서열번호 80)
- [0264] 항-CD3 scFv 2 CDR L1: SSVSY (서열번호 81)
- [0265] 항-CD3 scFv 2 CDR L2: DTS (서열번호 82)
- [0266] 항-CD3 scFv 2 CDR L3: QQWSSNPFT (서열번호 83)
- [0267] 항-CD3 scFv 2 CDR H1: GYTFTRYT (서열번호 84)
- [0268] 항-CD3 scFv 2 CDR H2: INPSRGYT (서열번호 85)
- [0269] 항-CD3 scFv 2 CDR H3: ARYYDDHYCLDY (서열번호 86)
- [0270] 항-CD3 scFv 2 단백질 서열
 QVQLVQSGGGVQVQGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNKNTAFLQMSLRPEDTGVYFCARYYDD
 HYCLDYWGQGTPTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGRVITITCSASSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSKLSAGVPSRFSGSGSGTDY
 TFISSLQPEDIATYYCQQWSSNPFTFGGQTKLQITR (서열번호 87)
- [0271] **구현예**
- [0272] 구현예 1. 다음을 포함하는 재조합 단백질:
- [0273] (i) 효과기 세포 리간드에 결합할 수 있는 제 1 항체 영역; 및
- [0274] (ii) 제 2 항체 영역으로서,
- [0275] (a) 서열번호 1에 제시된 CDR L1, 서열번호 2에 제시된 CDR L2 및 서열번호 3에 제시된 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및
- [0276] (b) 서열번호 4에 제시된 CDR H1, 서열번호 5에 제시된 CDR H2 및 서열번호 6에 제시된 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 제 2 항체 영역.
- [0277] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 7의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.

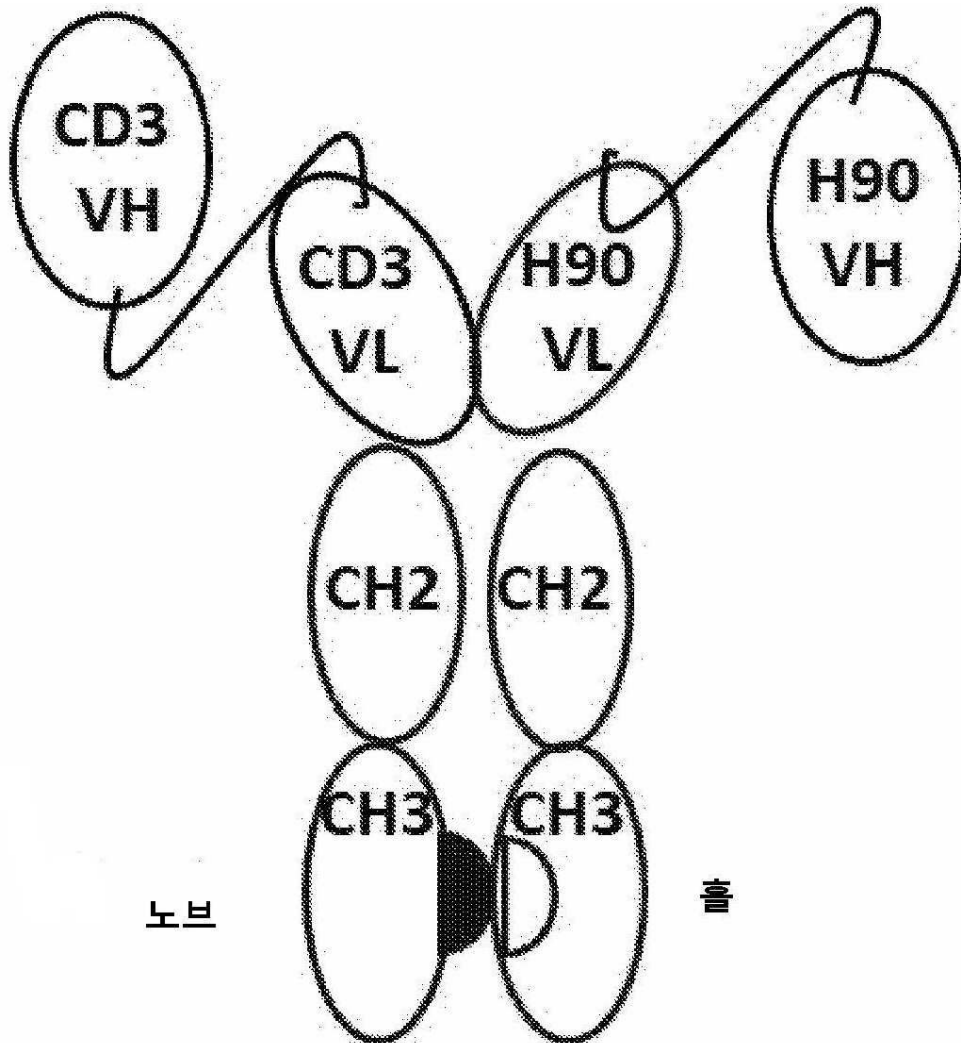
- [0278] 구현예 3. 구현예 1 또는 2에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 10의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0279] 구현예 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 13에 제시된 FR L1, 서열번호 14에 제시된 FR L2, 서열번호 15에 제시된 FR L3 및 서열번호 16에 제시된 FR L4를 포함하는, 재조합 단백질.
- [0280] 구현예 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 25에 제시된 FR H1, 서열번호 26에 제시된 FR H2, 서열번호 27에 제시된 FR H3 및 서열번호 28에 제시된 FR H4를 포함하는, 재조합 단백질.
- [0281] 구현예 6. 구현예 1에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 8의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0282] 구현예 7. 구현예 1 또는 6에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 11의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0283] 구현예 8. 구현예 1, 6 또는 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 17에 제시된 FR L1, 서열번호 18에 제시된 FR L2, 서열번호 19에 제시된 FR L3 및 서열번호 20에 제시된 FR L4를 포함하는, 재조합 단백질.
- [0284] 구현예 9. 구현예 1 또는 6 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 29에 제시된 FR H1, 서열번호 30에 제시된 FR H2, 서열번호 31에 제시된 FR H3 및 서열번호 32에 제시된 FR H4를 포함하는, 재조합 단백질.
- [0285] 구현예 10. 구현예 1에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 9의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0286] 구현예 11. 구현예 1 또는 10에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 12의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0287] 구현예 12. 구현예 1, 10 또는 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 21에 제시된 FR L1, 서열번호 22에 제시된 FR L2, 서열번호 23에 제시된 FR L3 및 서열번호 24에 제시된 FR L4를 포함하는, 재조합 단백질.
- [0288] 구현예 13. 구현예 1 또는 10 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 33에 제시된 FR H1, 서열번호 34에 제시된 FR H2, 서열번호 35에 제시된 FR H3 및 서열번호 36에 제시된 FR H4를 포함하는, 재조합 단백질.
- [0289] 구현예 14. 다음을 포함하는 재조합 단백질:
- [0290] (i) 효과기 세포 리간드에 결합할 수 있는 제 1 항체 영역; 및
- [0291] (ii) 제 2 항체 영역으로서,
- [0292] (a) 서열번호 38에 제시된 CDR L1, 서열번호 39에 제시된 CDR L2 및 서열번호 40에 제시된 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및
- [0293] (b) 서열번호 41에 제시된 CDR H1, 서열번호 42에 제시된 CDR H2 및 서열번호 44에 제시된 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 제 2 항체 영역.
- [0294] 구현예 15. 구현예 14에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 44의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0295] 구현예 16. 구현예 14 또는 15에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 47의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0296] 구현예 17. 구현예 14 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 50에 제시된 FR L1, 서열번호 51에 제시된 FR L2, 서열번호 52에 제시된 FR L3 및 서열번호 53에 제시된 FR L4를 포함하는, 재조합 단백질.
- [0297] 구현예 18. 구현예 14 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 62에 제시된 FR H1, 서열번호 63에 제시된 FR H2, 서열번호 64에 제시된 FR H3 및 서열번호 65에 제시된 FR H4를 포함하는, 재조합 단백질.

- [0298] 구현예 19. 구현예 14에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 45의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0299] 구현예 20. 구현예 14 또는 19에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 48의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0300] 구현예 21. 구현예 14, 19 또는 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 54에 제시된 FR L1, 서열번호 55에 제시된 FR L2, 서열번호 56에 제시된 FR L3 및 서열번호 57에 제시된 FR L4를 포함하는, 재조합 단백질.
- [0301] 구현예 22. 구현예 14 또는 19 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 66에 제시된 FR H1, 서열번호 67에 제시된 FR H2, 서열번호 68에 제시된 FR H3 및 서열번호 69에 제시된 FR H4를 포함하는, 재조합 단백질.
- [0302] 구현예 23. 구현예 14에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 46의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0303] 구현예 24. 구현예 14 또는 23에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 49의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0304] 구현예 25. 구현예 14, 23 또는 24 중 어느 하나에 있어서, 상기 경쇄 가변 도메인은 서열번호 58에 제시된 FR L1, 서열번호 59에 제시된 FR L2, 서열번호 60에 제시된 FR L3 및 서열번호 61에 제시된 FR L4를 포함하는, 재조합 단백질.
- [0305] 구현예 26. 구현예 14, 또는 23 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 중쇄 가변 도메인은 서열번호 70에 제시된 FR H1, 서열번호 71에 제시된 FR H2, 서열번호 72에 제시된 FR H3 및 서열번호 73에 제시된 FR H4를 포함하는, 재조합 단백질.
- [0306] 구현예 27. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 제 1 항체 영역은 제 1 Fab' 단편이거나, 상기 제 2 항체 영역은 제 2 Fab' 단편인, 재조합 단백질.
- [0307] 구현예 28. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 제 1 항체 영역은 제 1 단일 사슬 가변 단편 (scFv)이거나, 상기 제 2 항체 영역은 제 2 단일 사슬 가변 단편 (scFv)인, 재조합 단백질.
- [0308] 구현예 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 제 2 항체 영역은 약 5 nM 미만의 평형 해리 상수 (KD)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있는, 재조합 단백질.
- [0309] 구현예 30. 구현예 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 상기 제 2 항체 영역은 약 4 nM 미만의 평형 해리 상수 (KD)로 BAFF-R 단백질에 결합할 수 있는, 재조합 단백질.
- [0310] 구현예 31. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 제 1 항체 영역은
- [0311] (a) 서열번호 74에 제시된 CDR L1, 서열번호 75에 제시된 CDR L2 및 서열번호 76에 제시된 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및
- [0312] (b) 서열번호 77에 제시된 CDR H1, 서열번호 78에 제시된 CDR H2 및 서열번호 79에 제시된 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0313] 구현예 32. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 제 1 항체 영역은
- [0314] (a) 서열번호 81에 제시된 CDR L1, 서열번호 82에 제시된 CDR L2 및 서열번호 83에 제시된 CDR L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및
- [0315] (b) 서열번호 84에 제시된 CDR H1, 서열번호 85에 제시된 CDR H2 및 서열번호 86에 제시된 CDR H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0316] 구현예 33. 구현예 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 제 1 항체 영역은 제 1 단일 사슬 가변 단편 (scFv)인, 재조합 단백질.
- [0317] 구현예 34. 구현예 33에 있어서, 상기 제 1 scFv는 서열번호 80 또는 서열번호 87의 서열을 포함하는, 재조합 단백질.
- [0318] 구현예 35. 구현예 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 상기 제 1 효과기 세포 리간드는 CD3 단백질인, 재조합 단백질.

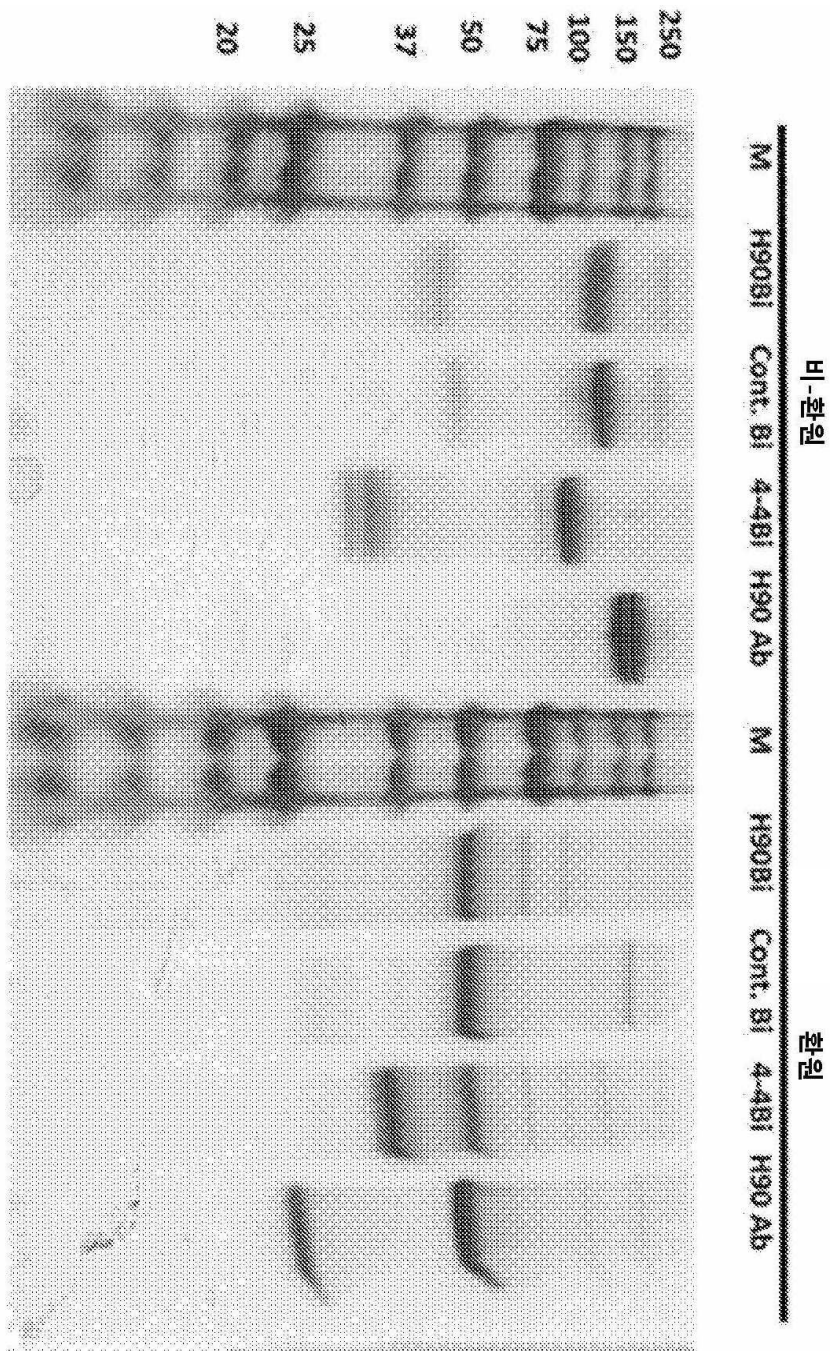
- [0319] 구현예 36. 구현예 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 제 2 항체 영역은 BAFF-R 단백질에 결합하는, 재조합 단백질.
- [0320] 구현예 37. 구현예 36에 있어서, 상기 BAFF-R 단백질은 인간 BAFF-R 단백질인, 재조합 단백질.
- [0321] 구현예 38. 구현예 36에 있어서, 상기 BAFF-R 단백질은 세포의 일부를 형성하는, 재조합 단백질.
- [0322] 구현예 39. 구현예 38에 있어서, 상기 BAFF-R 단백질은 상기 세포의 표면에서 발현되는, 재조합 단백질.
- [0323] 구현예 40. 구현예 39에 있어서, 상기 세포는 림프상 세포인, 재조합 단백질.
- [0324] 구현예 41. 구현예 39에 있어서, 상기 세포는 B 세포인, 재조합 단백질.
- [0325] 구현예 42. 구현예 39에 있어서, 상기 세포는 암 세포인, 재조합 단백질.
- [0326] 구현예 43. 구현예 42에 있어서, 상기 세포는 림프종 세포인, 재조합 단백질.
- [0327] 구현예 44. 구현예 1 내지 43 중 어느 하나의 재조합 단백질의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.
- [0328] 구현예 45. 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 구현예 1 내지 43 중 어느 하나의 재조합 단백질의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이로써 상기 대상체의 암을 치료하는, 방법.
- [0329] 구현예 46. 구현예 45에 있어서, 상기 암은 림프종, 백혈병 또는 골수종인, 방법.
- [0330] 구현예 47. 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법으로서, 구현예 1 내지 43 중 어느 하나의 재조합 단백질의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 이로써 상기 대상체의 자가면역 질환을 치료하는, 방법.

도면

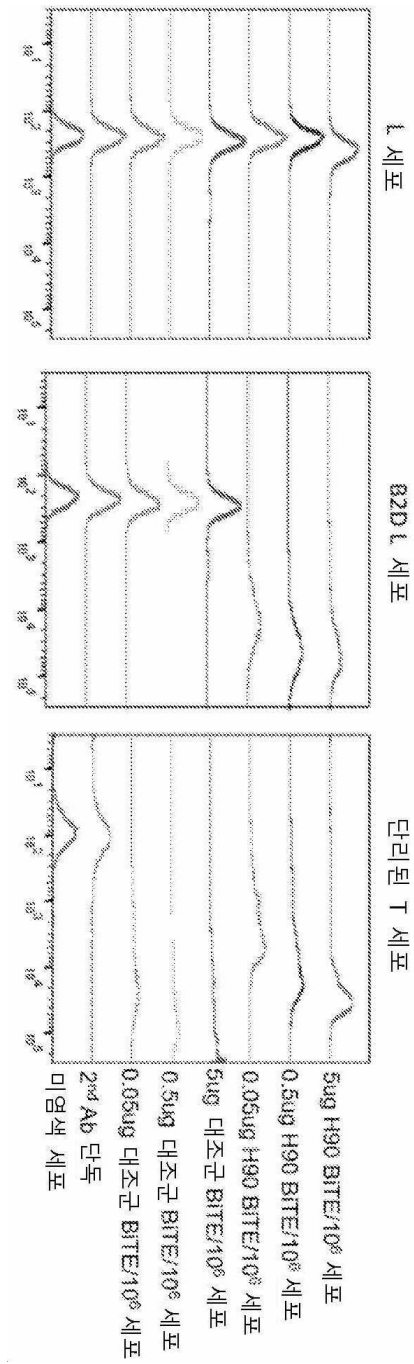
도면1a



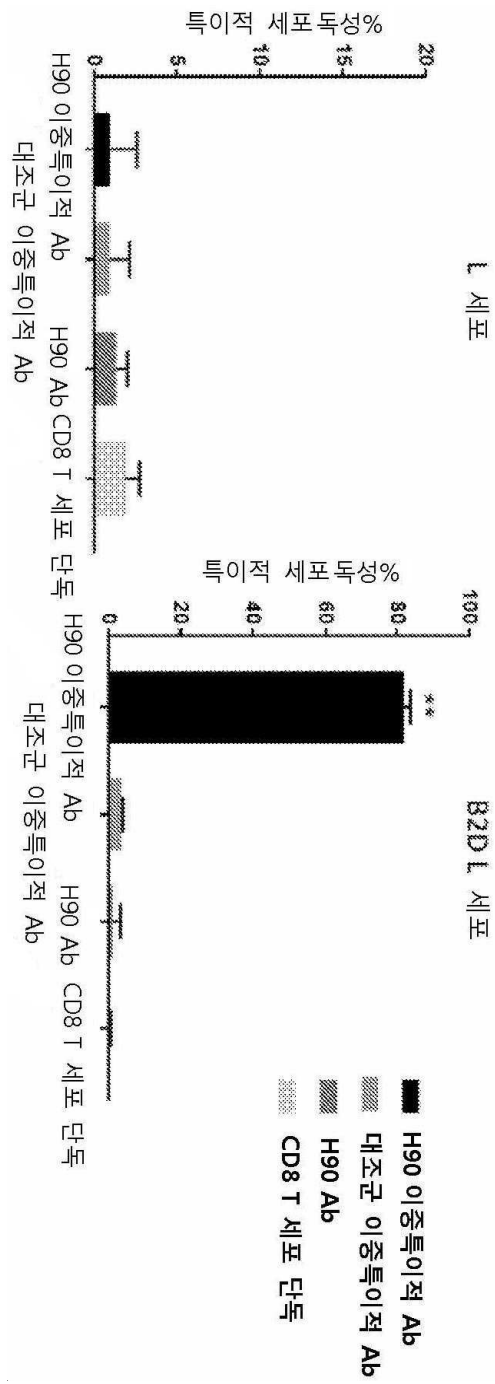
도면1b



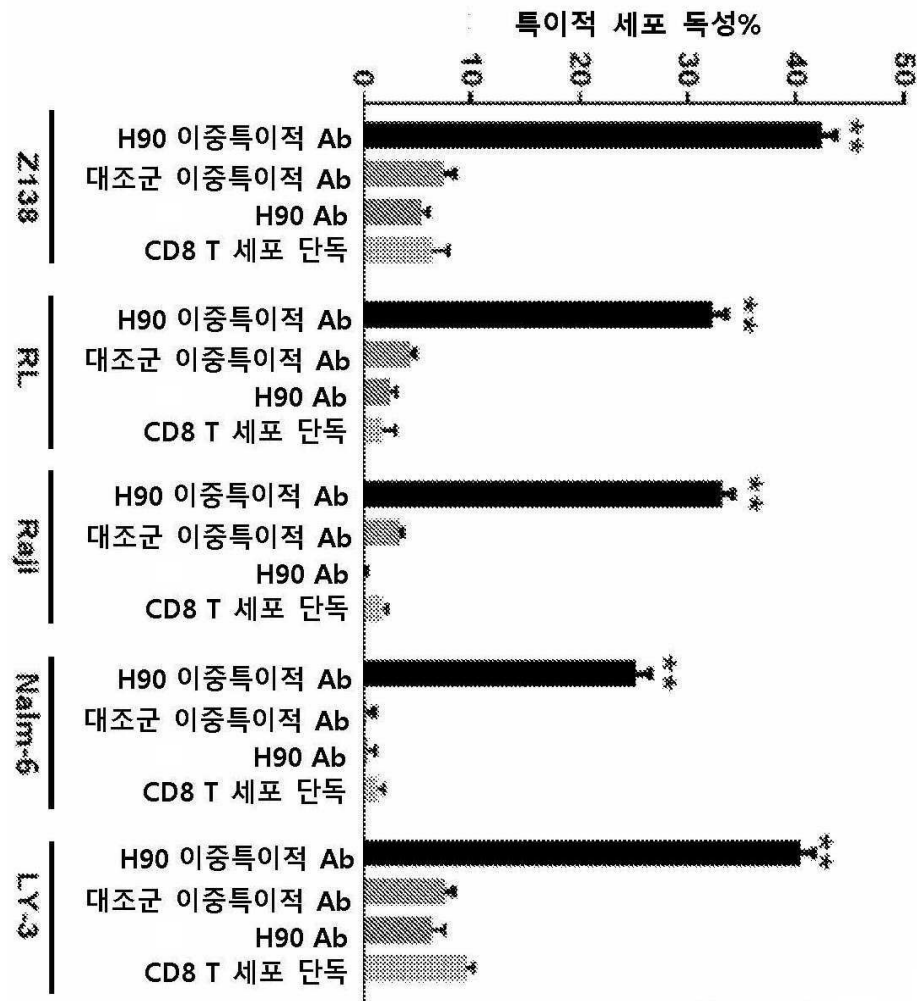
도면2



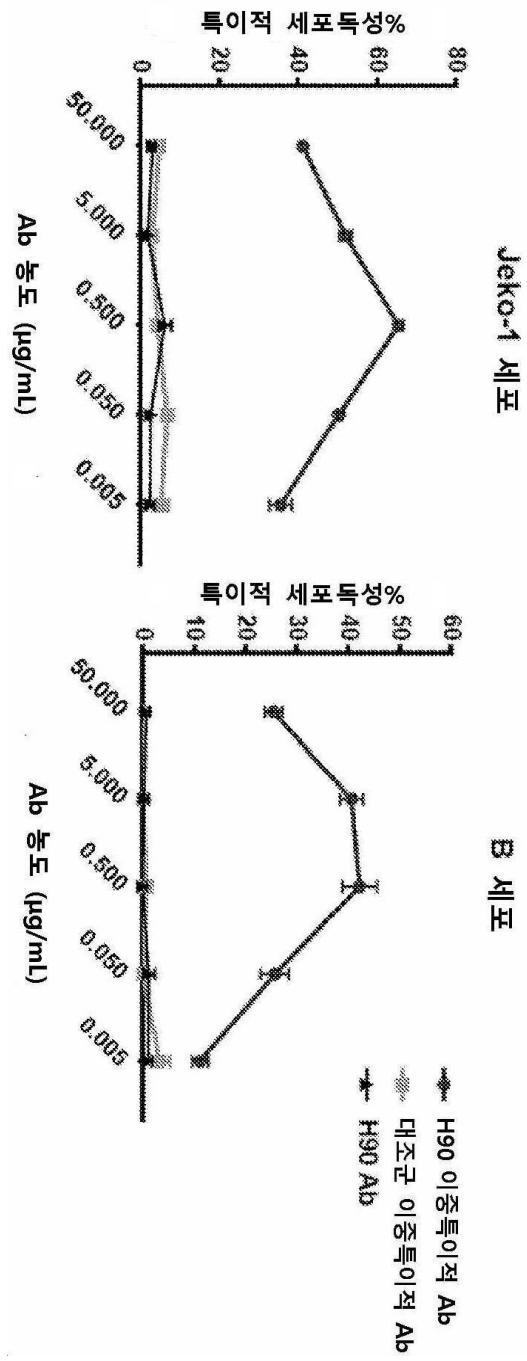
도면3



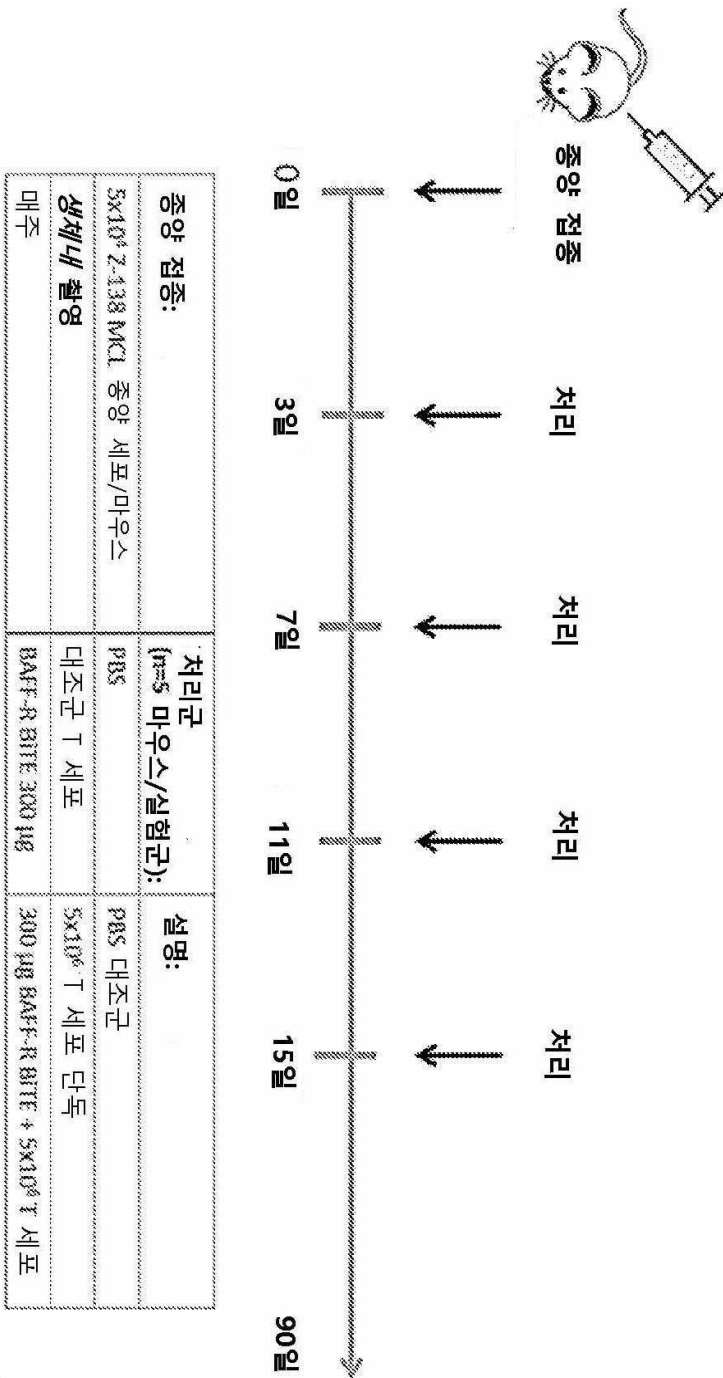
도면4



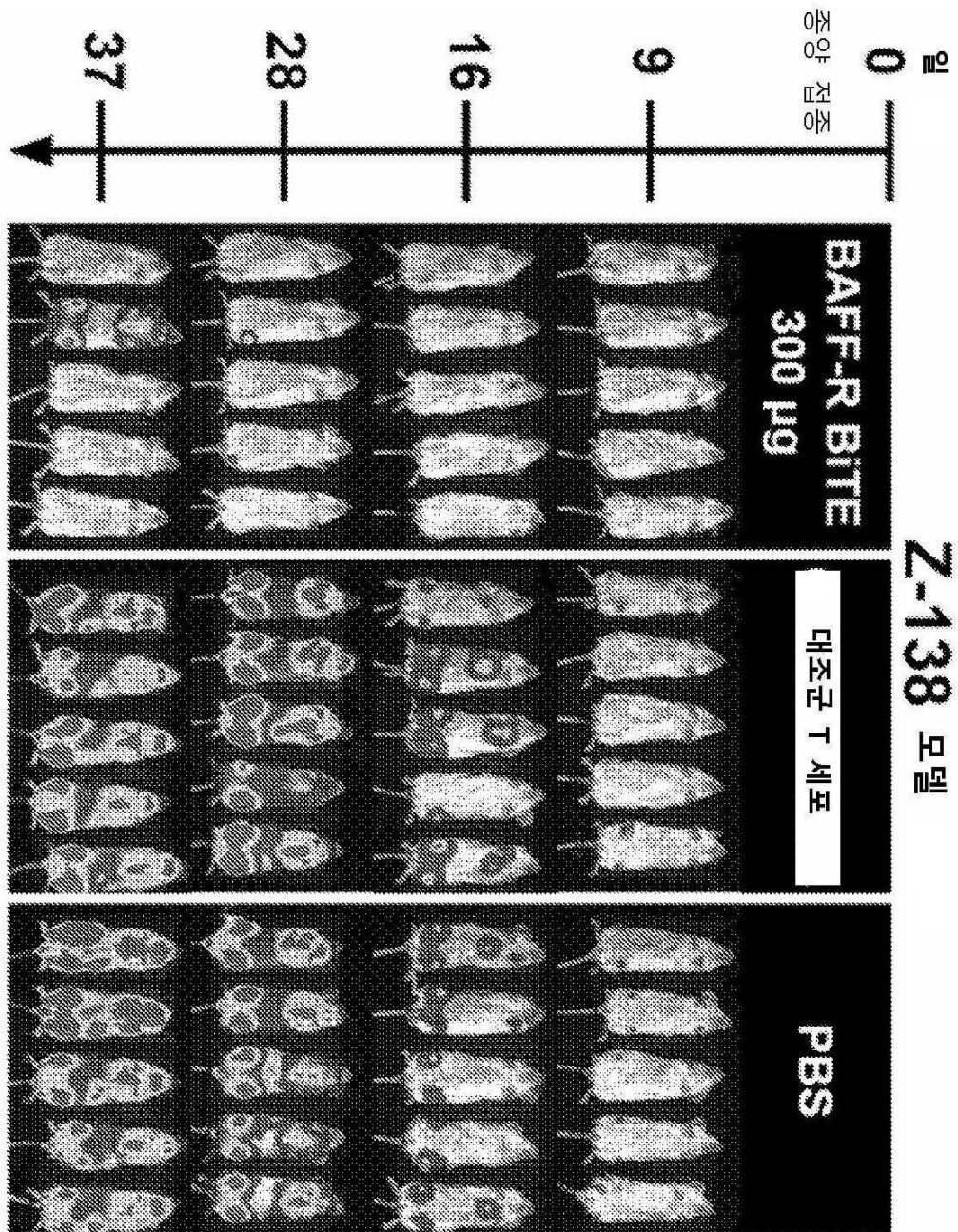
도면5



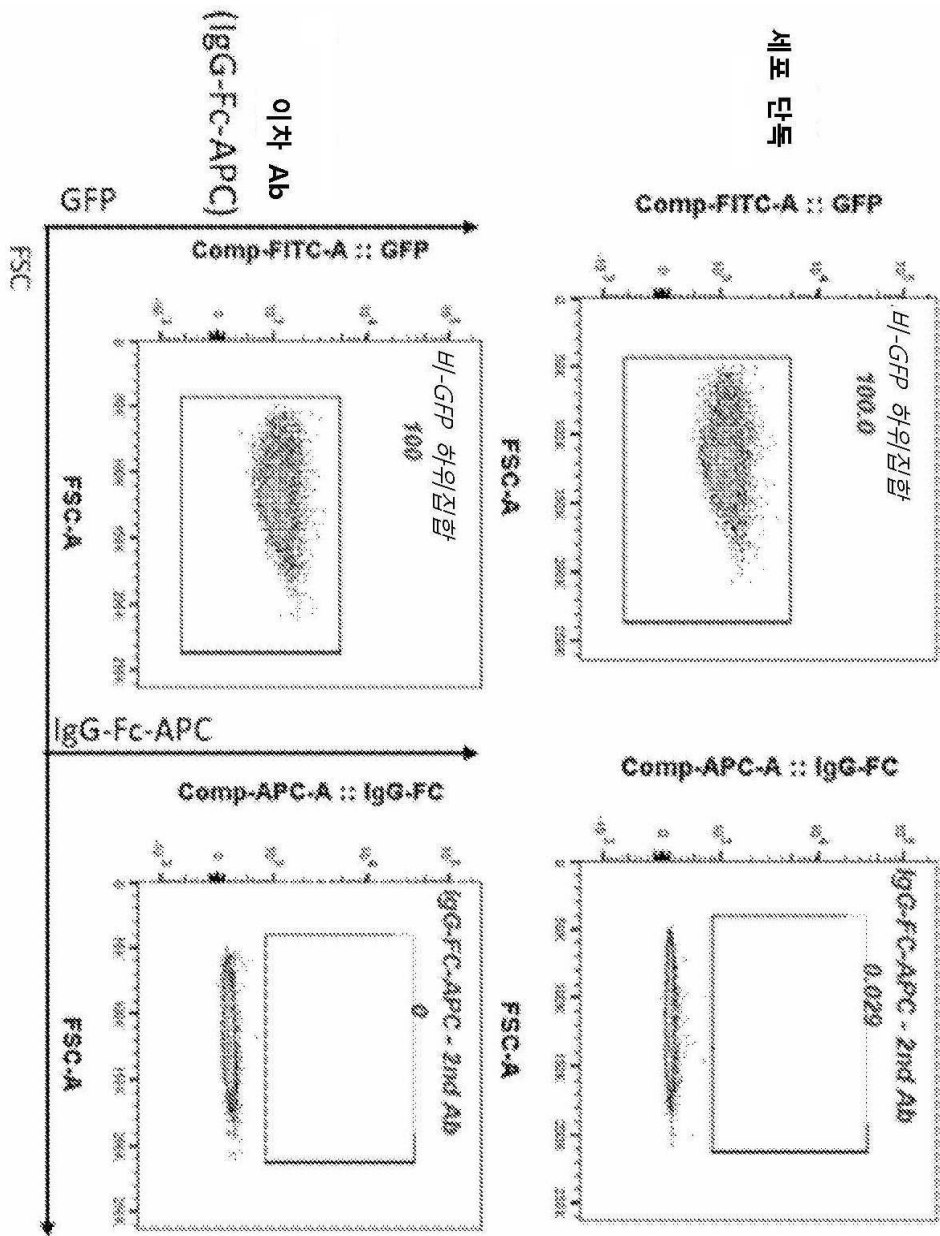
도면6



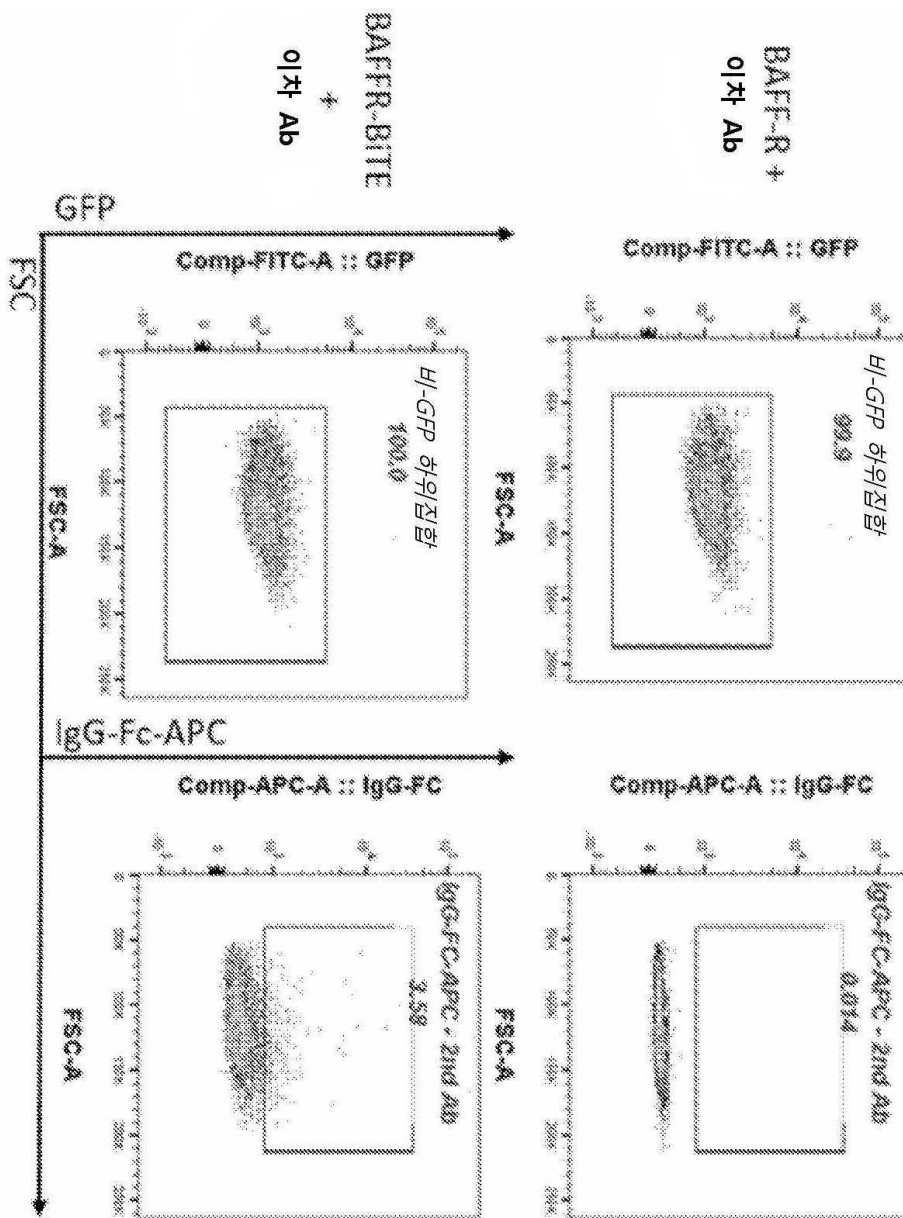
도면7



도면8a

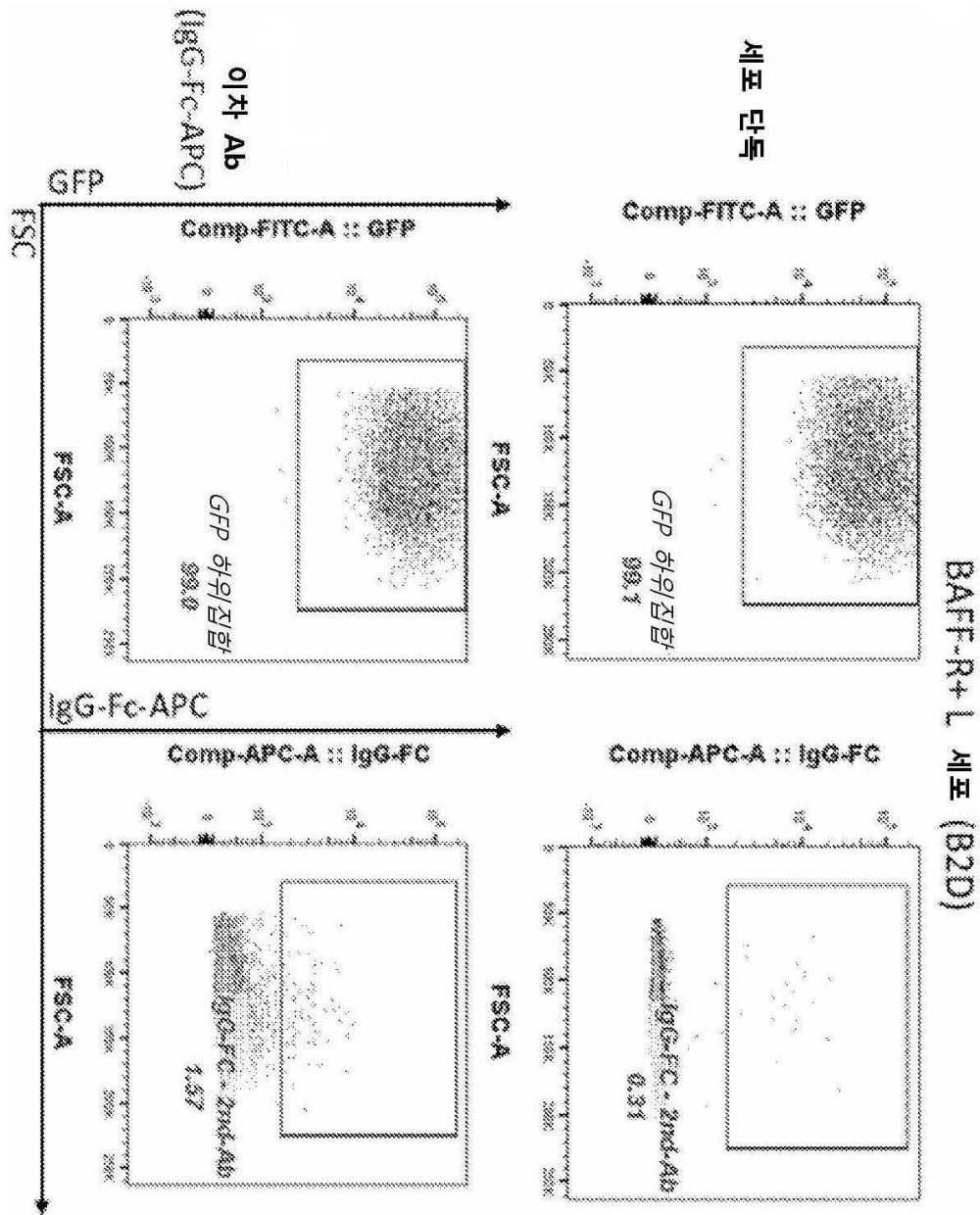


도면8b

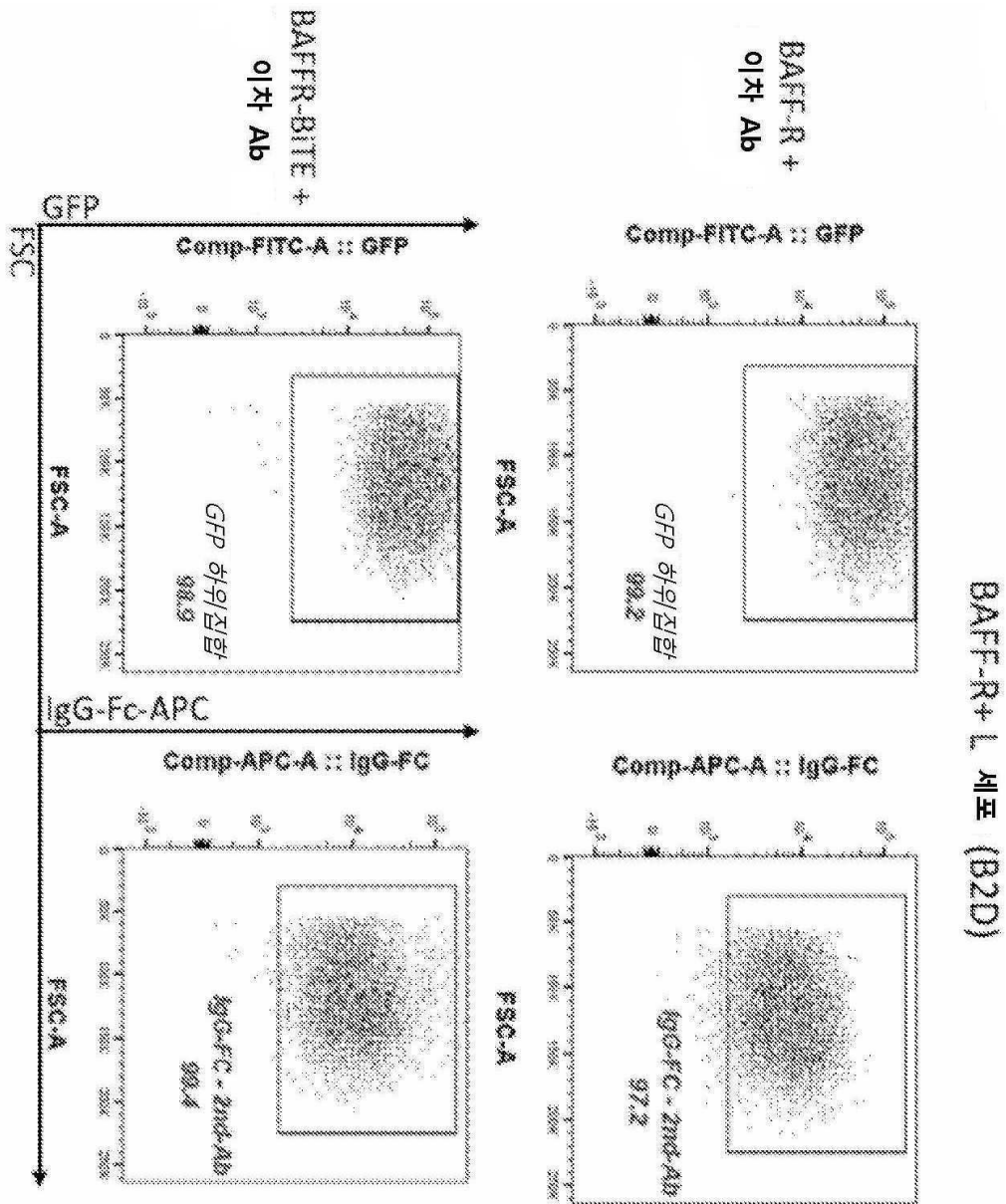


모체 L 세포

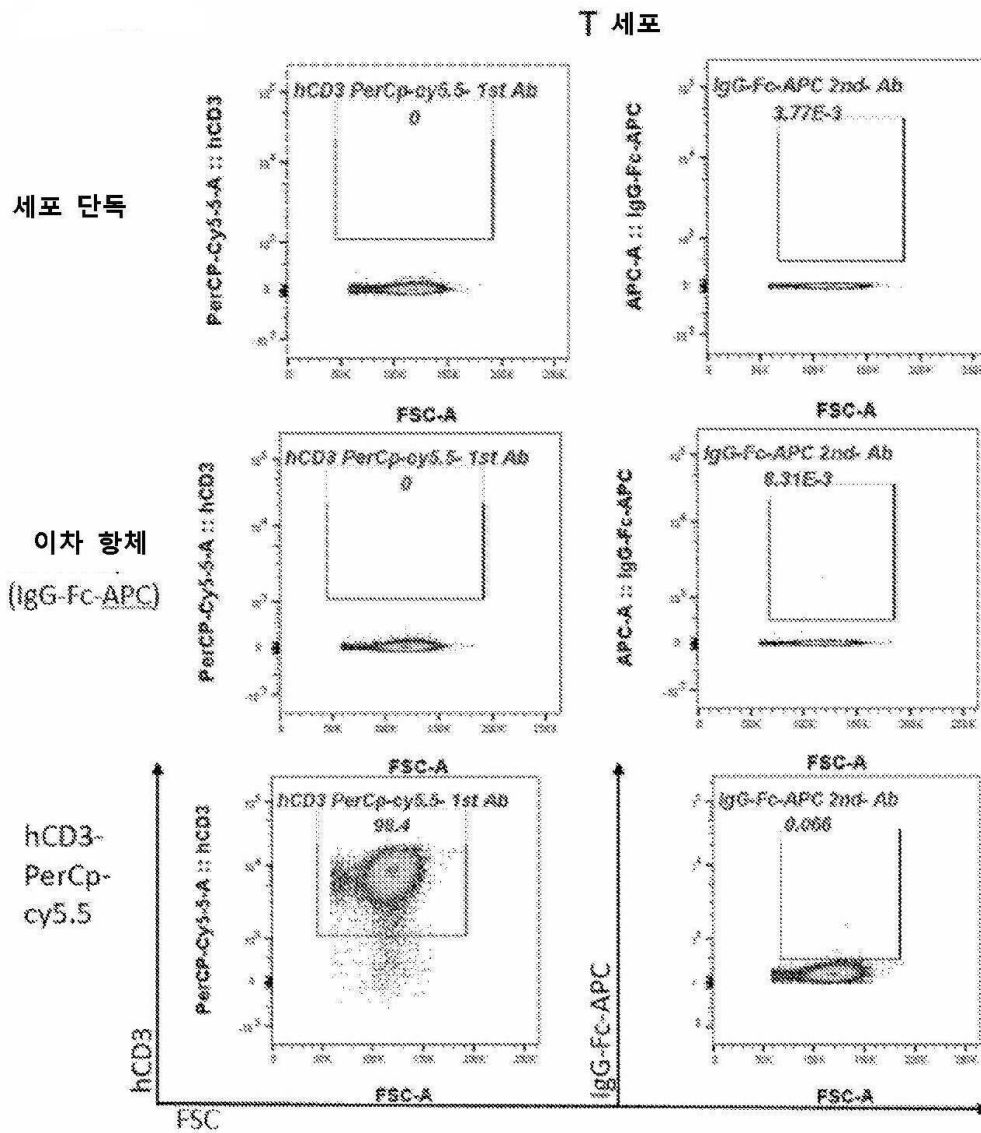
도면8c



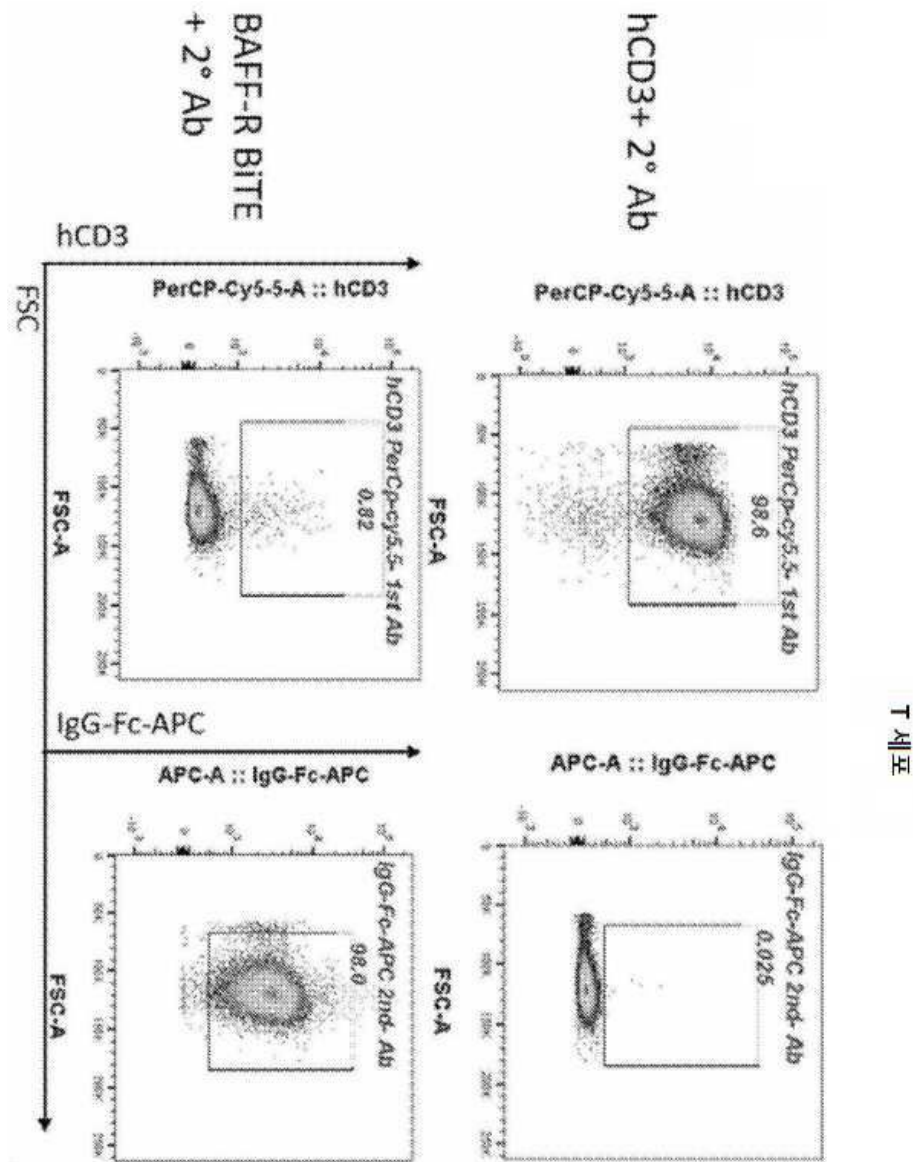
도면8d



도면8e



도면8f



T 세포

서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> City of Hope
- <120> BAFF-R Bispecific T-Cell Engager Antibody
- <130> 048440-715001W0
- <150> US 62/782,317
- <151> 2018-12-19
- <160> 87
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 1

Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 2

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 2

Ala Ala Ser

1

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 3

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 4

Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly Tyr

1 5

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 5

Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 6

Ala Ser Pro Asn Tyr Pro Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 7

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro

50 55 60

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Ala Thr

65 70 75 80

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

115 120 125
 Glu Ile Lys Arg Thr Val
 130
 <210> 8
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 8
 Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30
 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser
 35 40 45
 Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro
 50 55 60
 Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 65 70 75 80
 Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 100 105 110
 Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 115 120 125
 Glu Ile Lys Arg Thr Val
 130

<210> 9
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct

<400> 9

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

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

 115 120 125
 Glu Ile Lys Arg Thr Val
 130

<210> 10

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 10

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

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

 100 105 110
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Pro Asn Tyr Pro Phe Tyr Ala
 115 120 125
 Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140
 <210> 11
 <211> 142
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 11
 Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser
 1 5 10 15

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

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

115 120 125
 Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 12

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 12

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

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

115 120 125
 Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 13

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 13

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

<210> 14

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 14

Phe Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

1 5 10 15

Ile Tyr

<210> 15

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 15

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala

 20 25 30

Val Tyr Tyr Cys

 35

<210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 16

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

1 5 10

<210> 17

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 17

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

<210> 18

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 18

Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

1 5 10 15

Ile Tyr

<210> 19

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 19

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
 20 25 30

Val Tyr Tyr Cys

 35
 <210> 20
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 20

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

1 5 10
 <210> 21
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 21

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

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

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

 35 40 45
 <210> 22
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 22

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

1 5 10 15

Ile Tyr

<210> 23

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 23

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

1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

 20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

 35

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 24

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

1 5 10

<210> 25

<211> 49

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 25

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser

1 5 10 15

Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly

 20 25 30

Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val

35

40

45

Ser

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 26

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 27

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 27

Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

35

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 28

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 29

<211> 49

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 29

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser

1 5 10 15
Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly

 20 25 30
Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val

 35 40 45
Ser

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 30

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

1 5 10 15
Tyr

<210> 31

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 31

Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr

1 5 10 15
Ser Lys Asn Gln Tyr Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp

Tyr

<210> 35

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 35

Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr

1 5 10 15

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

 20 25 30

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

 35

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 36

Trp Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 37

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 38

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 38

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 39

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 39

Tyr Thr Ser

1

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 40

His Gln Phe Ser Glu Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 41

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 41

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly

1 5 10

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 42

Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 43

Ala Arg Ser Phe Gly Tyr Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 44

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 44

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser

85 90 95

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

100 105 110

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

<400> 46

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp
 35 40 45

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

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Thr Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe Ser
 100 105 110

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

115 120 125

Thr Val

130

<210> 47

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 47

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser
 1 5 10 15

Leu Ala Phe Glu Leu Ser Tyr Gly Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly
 20 25 30

Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe

35 40 45

Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg

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

 100 105 110
 Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Phe Gly Tyr Gly
 115 120 125
 Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140
 <210> 48
 <211> 142
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 48
 Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser
 1 5 10 15

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

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

115 120 125
 Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 49

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 49

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

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

115 120 125
 Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 50

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 50

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

<210> 51

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 51

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 52

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 52

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

 35

<210> 53

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 53

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

1 5 10

<210> 54

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 54

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

<210> 55

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 55

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 56

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 56

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

1 5 10 15
 Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
 20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
 35

<210> 57

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 57

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

1 5 10

<210> 58

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 58

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

<210> 59

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 59

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 60

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 60

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

 35

<210> 61

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 61

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

1 5 10

<210> 62

<211> 49

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 62

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser

1 5 10 15

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

 20 25 30

Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe

35 40 45

Ser

<210> 63
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 63
 Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
 1 5 10 15

His

<210> 64
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 64
 Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr
 1 5 10 15
 Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp

20 25 30

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

35

<210> 65
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <400> 65
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 66

<211> 49

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 66

Met Asp Pro Lys Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ile Leu Leu Phe Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe

35 40 45

Ser

<210> 67

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 67

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

1 5 10 15

His

<210> 68

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 68

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

1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp

His

<210> 72

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 72

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

1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Lys Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp

 20 25 30

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

 35

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 73

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 74

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

1 5

<210> 75

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 75

Gly Thr Lys

1

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 76

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1

5

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 77

Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala

1

5

<210> 78

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 78

Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr

1

5

10

<210> 79

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 79

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 80

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 81

Ser Ser Val Ser Tyr

1 5

<210> 82

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 82

Asp Thr Ser

1

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 83

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

1 5
<210> 84
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic construct
<400> 84
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr

1 5
<210> 85
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic construct
<400> 85
Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr

1 5
<210> 86
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic construct
<400> 86
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr

1 5 10
<210> 87
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic construct
<400> 87
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

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

20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

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

Arg