



등록특허 10-2549870



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년06월29일

(11) 등록번호 10-2549870

(24) 등록일자 2023년06월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 39/395 (2013.01)
C07K 16/1214 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7034742

(22) 출원일자(국제) 2015년06월19일

심사청구일자 2020년06월19일

(85) 번역문제출일자 2016년12월12일

(65) 공개번호 10-2017-0015329

(43) 공개일자 2017년02월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/036576

(87) 국제공개번호 WO 2015/196011

국제공개일자 2015년12월23일

(30) 우선권주장

62/014,506 2014년06월19일 미국(US)

62/140,849 2015년03월31일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140019344 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

메디문 엘엘씨

미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디문 웨이

(72) 발명자

셀먼 브레트

미국 20878 메릴랜드주 게이테르스버그 원 메디문 웨이 메디문 엘엘씨 내

힐리아드 자메세 존슨

미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디문 웨이 메디문 엘엘씨 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 14 항

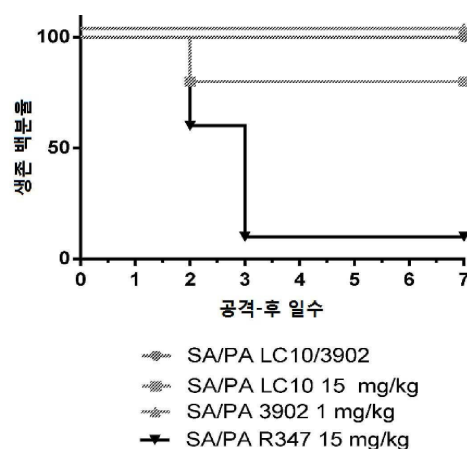
심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 다중 박테리아성 감염의 치료

(57) 요약

다중 박테리아성 감염에서 적어도 하나의 박테리아에 의해 생산되는 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 다중 박테리아성 감염을 예방 및 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 알파 독소에 특이적으로 결합하는 항체는 스태필로코쿠스 아우레우스 및 슈도모나스 에어루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)를 포함하는 다중 박테리아성 감염이 있는 환자에게 슈도모나스 에어루기노사의 성장을 억제시키기 위해 투여될 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07K 16/1271 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

(72) 발명자

존스 오마리

미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디
문 웨이 메디문 엘엘씨 내

스토버 찰스 켄

미국 20878 메릴랜드주 게이테르스부르크 원 메디
문 엘엘씨 메디문 엘엘씨 내

명세서

청구범위

청구항 1

스타필로코쿠스 아우레우스(*S. aureus*) 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 환자에서 다중 박테리아성 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

다중 박테리아성 감염은 *S. 아우레우스* 및 적어도 하나의 다른 그람-음성 박테리아를 포함하고, 적어도 하나의 다른 그람-음성 박테리아는 슈도모나스(*Pseudomonas*), 클렙시엘라(*Klebsiella*) 또는 아시네토박터(*Acinetobacter*)이며,

S. 아우레우스 알파 독신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:57, 58, 59, 1, 2, 및 56의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, *S. 아우레우스*는 환자에서 적어도 하나의 다른 그람-음성 박테리아의 성장을 강화시키는 것인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약제학적 조성물은 적어도 하나의 다른 그람-음성 박테리아의 성장을 억제시키는 것인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 슈도모나스는 슈도모나스 에어루기노사(*P. aeruginosa*)이거나, 클렙시엘라는 클렙시엘라 뉴모니아에(*K. pneumoniae*)이거나, 또는 아시네토박터는 아시네토박터 바우마니이(*A. baumannii*)인 약제학적 조성물.

청구항 5

S. 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는, 환자에서 *P. 에어루기노사*의 성장을 억제시킴으로써 다중 박테리아성 감염을 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

다중 박테리아성 감염은 *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사*를 포함하고,

S. 아우레우스 알파 독신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:57, 58, 59, 1, 2, 및 56의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제5항에 있어서, *S. 아우레우스* 알파 독신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH 및 VL은 SEQ ID NO:45 및 46의 아미노산 서열을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, *S. 아우레우스* 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:68의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:69의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제5항에 있어서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 2 이상의 예방 또는 치료 주기 동안 투여되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제5항에 있어서, 제2의 항균제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 제2의 항균제는 항생제인 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 항생제는 시프로플록사신인 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제5항에 있어서, 다중 박테리아성 감염은 눈의 감염, 폐 감염, 화상 감염, 창상 감염, 외과적 창상 감염, 피부 감염, 연조직 감염, 혈액 감염, 뼈 감염, 또는 상기 감염의 둘 이상의 조합인 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제5항에 있어서, 환자는 급성 폐렴, 화상, 각막 감염, 낭포성 섬유증, 인공호흡기-관련 폐렴, 피부 감염, 창상 감염, 또는 이들의 조합을 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제5항에 있어서, 환자는 입원환자인 약제학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 기술은 다중 박테리아성 감염을 포함하는 감염의 치료 및 예방을 위한 항-박테리아성 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 기회 감염은 약화된 면역계와 같은 특별히 적절한 환경의 결과로서 더욱 빈번하고/하거나 더욱 심한 감염이다. 이들은 입원하고/하거나 면역억제된 환자에서 빈번하게 존재한다. 종종, 기회 감염은 다중 박테리아성, 즉, 복수의 감염성 물질을 포함한다. 두 가지 중요한 기회성 박테리아는 *스타필로코쿠스 아우레우스*(*Staphylococcus aureus*) 및 *슈도모나스 에어루기노사*(*Pseudomonas aeruginosa*)이다.

[0003] *스타필로코쿠스 아우레우스*(*S. aureus*)는 통상적으로 건강한 인간의 피부 및 코에 서식하는 그람-양성, 조건적 호기성, 군집-형성 구균 박테리아이다. 임의의 주어진 시간에 인구의 대략 20 내지 30%에는 *S. 아우레우스*가 서식한다. 점막 및 표피 장벽(피부)은 보통 *S. 아우레우스* 감염에 대하여 보호하지만, 기회성 *S. 아우레우스* 감염은 중증으로 될 수 있어, 다양한 질환 또는 병태를 야기하는데, 이의 비-제한적 예로는 균혈증, 봉와직염, 눈꺼풀 감염, 식중독, 관절 감염, 피부 감염, 화상양 피부 증후군, 독소 충격 증후군, 폐렴, 골수염, 심내막염, 수막염, 및 농양 형성이 포함된다.

[0004] *슈도모나스 에어루기노사*(*P. aeruginosa*)는 급성 및 만성 감염 둘 다를 야기하는 그람-음성 박테리아이다. *P. 에어루기노사*는 서구에서 병원성 감염의 흔한 원인이다. 이는 화상 환자 및 면역 손상된 개인에서 균혈증의 흔한 원인 물질이다. 이는 또한, 특히 기계적으로 호흡하는 환자에서 병원성 그람-음성 폐렴의 가장 흔한 원인이고, 낭포성 섬유증이 있는 개인의 폐에서 가장 우세한 병원균이다.

참고문헌

1. HILLIARD *et al.* (2015) American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 191.
2. MEDIMMUNE, LLC. (2014) WO 2014/074528 A2.
3. SELLMAN *et al.* (2014) US 2014/0072577 A1.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사*와 같은 박테리아 감염은 증가된 이환율 및 사망율과 관련되고, *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사*는 통상적으로 동일 환자로부터 분리된다. 이러한 관점 및 다중 약물 저항성이 증가한다는 사실을 고려하여, 다중 박테리아성 감염을 포함하는 박테리아 감염을 예방 및 치료하기 위한 새로운 전략에 대한 요구가 존재한다.

과제의 해결 수단

[0006] 다중 박테리아성 감염에서 적어도 하나의 박테리아에 의해 생산되는 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 다중 박테리아성 감염의 예방 및 치료 방법이 본원에 제공된다. 예를 들어, *스타필로코쿠스 아우레우스*(*Staphylococcus aureus*) 알파 독소에 특이적으로 결합하는

항체는 *스타필로코쿠스 아우레우스*(*Staphylococcus aureus*) 및 *슈도모나스 에어루기노사*(*Pseudomonas aeruginosa*)를 포함하는 다중 박테리아성 감염이 있는 환자에게 *슈도모나스 에어루기노사*(*Pseudomonas aeruginosa*)의 성장을 억제시키기 위해 투여될 수 있다.

[0007] 특정 양태에서, 환자에서 다중 박테리아성 감염을 예방 또는 치료하는 방법은 *스타필로코쿠스 아우레우스*(*S. aureus*) 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는데, 여기에서 다중 박테리아성 감염은 *S. 아우레우스* 및 적어도 하나의 다른 박테리아를 포함한다. 특정 양태에서, *S. 아우레우스*는 환자에서 적어도 하나의 다른 박테리아의 성장을 강화시킨다. 특정 양태에서, 이 투여는 적어도 하나의 다른 박테리아의 성장을 억제시킨다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 다른 박테리아는 *슈도모나스*이다. 특정 양태에서, *슈도모나스*는 *슈도모나스 에어루기노사*(*P. aeruginosa*)이다.

[0008] 특정 양태에서, 환자에서 다중 박테리아성 감염을 예방 또는 치료하는 방법은 *P. 에어루기노사* 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는데, 여기에서 다중 박테리아성 감염은 *P. 에어루기노사* 및 적어도 하나의 다른 박테리아를 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사*는 적어도 하나의 다른 박테리아의 성장을 강화시킨다. 특정 양태에서, 이 투여는 적어도 하나의 다른 박테리아의 성장을 억제시킨다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 다른 박테리아는 *스타필로코쿠스*이다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스*는 *S. 아우레우스*이다.

[0009] 특정 양태에서, 환자에서 *P. 에어루기노사*의 성장을 억제시키는 방법은 *S. 아우레우스* 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0010] 특정 양태에서, 환자에서 *S. 아우레우스* 집락 형성 단위(CFU)를 감소시키는 방법은 *슈도모나스 에어루기노사* 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 *S. 아우레우스* 항원에 특이적으로 결합하고, *S. 아우레우스* 항원은 알파 독신이다. 특정 양태에서, *S. 아우레우스* 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:20 및 19; SEQ ID NO:22 및 21; SEQ ID NO:24 및 23; SEQ ID NO:26 및 25; SEQ ID NO:28 및 27; SEQ ID NO:29 및 30; SEQ ID NO:31 및 32; SEQ ID NO:33 및 34; SEQ ID NO:35 및 36; SEQ ID NO:37 및 38; SEQ ID NO:39 및 40; SEQ ID NO:41 및 42; SEQ ID NO:43 및 44; SEQ ID NO:45 및 46; SEQ ID NO:47 및 48; SEQ ID NO:49 및 46; SEQ ID NO:50 및 46; SEQ ID NO:50 및 51; 또는 SEQ ID NO:67 및 51의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 알파 독신 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *S. 아우레우스* 알파 독신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) SEQ ID NO:7, 10, 13, 또는 57의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1; (b) SEQ ID NO:8, 11, 14, 17, 58, 또는 63의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR2; (c) SEQ ID NO:9, 12, 15, 18, 16, 53, 54, 55, 66, 59, 60, 또는 64의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3; (d) SEQ ID NO:1 또는 4의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1; (e) SEQ ID NO:2, 5, 61, 또는 65의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (f) SEQ ID NO:3, 6, 52, 56, 또는 62의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 특정 양태에서, *S. 아우레우스* 알파 독신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:7, 8, 9, 1, 2, 및 3; SEQ ID NO:10, 11, 12, 1, 2, 및 3; SEQ ID NO:13, 14, 15, 4, 5, 및 6; SEQ ID NO:7, 17, 18, 1, 2, 및 3; SEQ ID NO:7, 8, 16, 1, 2, 및 52; SEQ ID NO:7, 8, 53, 1, 2, 및 52; SEQ ID NO:7, 8, 54, 1, 2, 및 52; SEQ ID NO:7, 8, 55, 1, 2, 및 56; SEQ ID NO:7, 8, 55, 1, 2, 및 52; SEQ ID NO:7, 8, 66, 1, 2, 및 52; SEQ ID NO:7, 8, 53, 1, 2, 및 56; SEQ ID NO:57, 58, 59, 1, 2, 및 56; SEQ ID NO:7, 8, 60, 1, 61, 및 62; SEQ ID NO:57, 63, 59, 1, 2, 및 56; SEQ ID NO:57, 63, 64, 1, 2, 및 56; SEQ ID NO:57, 63, 64, 1, 65, 및 62; 또는 SEQ ID NO:57, 58, 59, 1, 65, 및 67의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3를 포함한다. 특정 양태에서, *S. 아우레우스* 알파에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH 및 VL은 SEQ ID NO:20 및 19; SEQ ID NO:22 및 21; SEQ ID NO:24 및 23; SEQ ID NO:26 및 25; SEQ ID NO:28 및 27; SEQ ID NO:29 및 30; SEQ ID NO:31 및 32; SEQ ID NO:33 및 34; SEQ ID NO:35 및 36; SEQ ID NO:37 및 38; SEQ ID NO:39 및 40; SEQ ID NO:41 및 42; SEQ ID NO:43 및 44; SEQ ID NO:45 및 46; SEQ ID NO:47 및 48; SEQ ID NO:49 및 46; SEQ ID NO:50 및 46; SEQ ID NO:50 및 51; 또는 SEQ ID NO:67 및 51의 아미노산 서열을 포함한다.

[0012] 특정 양태에서, *S. 아우레우스* 알파 독신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:45 및 46의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 알파 독신 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *S. 아우레우스* 알파 독신에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 각각 SEQ ID NO:57, 58, 59, 1, 2, 및 56의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열을 포함한다. 특정 양태에서, *S. 아우레우스* 알파 독신에

결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH 및 VL은 SEQ ID NO:45 및 46의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 양태에서, *S. 아우레우스* 알파 독소에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:68의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:69의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0013] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 *P. 에어루기노사* 항원에 특이적으로 결합하고, *P. 에어루기노사* 항원은 Ps1, PcrV, 또는 Ps1와 PcrV 둘 다이다. 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 결합한다.

[0014] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:79 및 72의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 *P. 에어루기노사* Ps1 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:81 및 82의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 *P. 에어루기노사* PcrV 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:79 및 72의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 *P. 에어루기노사* Ps1 에피토프에 결합하고, SEQ ID NO:81 및 82의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 *P. 에어루기노사* PcrV 에피토프에 결합한다.

[0015] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96 및 97의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 *P. 에어루기노사* Ps1 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:98 및 99의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 *P. 에어루기노사* PcrV 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96 및 97의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 *P. 에어루기노사* Ps1 에피토프에 결합하고, SEQ ID NO:98 및 99의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 *P. 에어루기노사* PcrV 에피토프에 결합한다.

[0016] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:73, 74, 80, 76, 77, 및 78 또는 SEQ ID NO: 73, 74, 94, 76, 77, 및 95의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:83, 84, 85, 86, 87, 및 88의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원(예를 들어, Ps1 및 PcrV)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:73, 74, 80, 76, 77, 및 78 또는 SEQ ID NO: 73, 74, 94, 76, 77, 및 95의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열을 포함하고 SEQ ID NO:83, 84, 85, 86, 87, 및 88의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열을 포함한다. 특정 양태에서, SEQ ID NO:73, 74, 80, 76, 77, 및 78 또는 SEQ ID NO: 73, 74, 94, 76, 77, 및 95의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열은 ScFv에 존재한다. 특정 양태에서, SEQ ID NO:83, 84, 85, 86, 87, 및 88의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열은 ScFv에 존재한다. 특정 양태에서, SEQ ID NO:83, 84, 85, 86, 87, 및 88의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열은 IgG에 존재한다. 특정 양태에서, SEQ ID NO:73, 74, 80, 76, 77, 및 78 또는 SEQ ID NO: 73, 74, 94, 76, 77, 및 95의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열은 IgG에 존재한다.

[0017] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:79의 VH 서열 및 SEQ ID NO:72의 VL 서열을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:81의 VH 서열 및 SEQ ID NO:82의 VL 서열을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원(예를 들어, Ps1 및 PcrV)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:79의 VH 서열, SEQ ID NO:72의 VL 서열, SEQ ID NO:81의 VH 서열, 및 SEQ ID NO:82의 VL 서열을 포함한다. 특정 양태에서, SEQ ID NO:79의 VH 서열 및 SEQ ID NO:72의 VL 서열은 ScFv에 존재한다. 특정 양태에서, SEQ ID NO:81의 VH 서열 및 SEQ ID NO:82의 VL 서열은 ScFv에 존재한다. 특정 양태에서, SEQ ID NO:81의 VH 서열 및 SEQ ID NO:82의 VL 서열은 IgG에 존재한다. 특정 양태에서, SEQ ID NO:79의 VH 서열 및 SEQ ID NO:72의 VL 서열은 IgG에 존재한다. 특정 양태에서, IgG는 YTE 돌연변이를 포함한다.

[0018] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:89의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:90의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:91의 아미노산 서열을 포함한다.

[0019] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:93의 아미노산

서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:92의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

- [0020] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96의 VH 서열 및 SEQ ID NO:97의 VL 서열을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:98의 VH 서열 및 SEQ ID NO:99의 VL 서열을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* 항원(예를 들어, PsI 및 PcrV)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96의 VH 서열, SEQ ID NO:97의 VL 서열, SEQ ID NO:98의 VH 서열, 및 SEQ ID NO:99의 VL 서열을 포함한다. 특정 양태에서, SEQ ID NO:96의 VH 서열 및 SEQ ID NO:97의 VL 서열은 ScFv에 존재한다. 특정 양태에서, SEQ ID NO:98의 VH 서열 및 SEQ ID NO:99의 VL 서열은 ScFv에 존재한다. 특정 양태에서, SEQ ID NO:98의 VH 서열 및 SEQ ID NO:99의 VL 서열은 IgG에 존재한다. 특정 양태에서, SEQ ID NO:96의 VH 서열 및 SEQ ID NO:97의 VL 서열은 IgG에 존재한다. 특정 양태에서, IgG는 YTE 돌연변이를 포함한다.
- [0021] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PsI 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:101의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:100의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0022] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, *S. 아우레우스* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)은 2 이상의 예방 또는 치료 주기 동안 투여된다.
- [0023] 특정 양태에서, 본원에 제공되는 방법은 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, *S. 아우레우스* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)을 투여하고 제2의 항균제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0024] 특정 양태에서, 다중 박테리아성 감염은 눈의 감염, 폐 감염, 화상 감염, 창상 감염, 외과적 창상 감염, 피부 감염, 연조직 감염, 혈액 감염, 뼈 감염, 또는 상기 감염의 둘 이상의 조합이다.
- [0025] 특정 양태에서, 환자는 급성 폐렴, 화상, 각막 감염, 낭포성 섬유증, 인공호흡기-관련 폐렴, 피부 감염, 창상 감염, 또는 이들의 조합을 갖는다.
- [0026] 특정 양태에서, 환자는 입원환자이다.
- [0027] 특정 양태에서, 본원에 제공되는 방법은 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, *S. 아우레우스* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 *P. 에어루기노사* 항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)을 투여하는 단계를 포함하고 도 1 내지 10에 도시되고 실시예 1 내지 4에 기술된 결과를 야기한다.

도면의 간단한 설명

- [0028] **도 1**은 슈도모나스 에어루기노사 균주 6077(a) 또는 스타필로코쿠스 아우레우스 균주 SF8300(b)로 접종된 마우스의 생존을 보여준다.
- 도 2a**는 *P. 에어루기노사*("PA 6077"), *S. 아우레우스*("SA SF8300")("복합 감염")로 접종된 마우스의 생존을 보여준다. **도 2b**는 *P. 에어루기노사* 및/또는 *S. 아우레우스*로 접종된 마우스의 폐로부터의 *P. 에어루기노사*("PA CFU") 및 *S. 아우레우스*("SA CFU")의 집락 형성 단위(CFU)를 보여준다.
- 도 3**은 *P. 에어루기노사*("PA"), *S. 아우레우스*("SA"), 또는 둘 다(SA+PA)로 접종된 마우스에서 측정된 *P. 에어루기노사*("PA 카운트") 및 *S. 아우레우스*("SA 카운트")의 CFU를 보여준다.
- 도 4**는 접종된 마우스에서 폐 균질액의 mL 당 CFU를 보여준다. 마우스는 야생형 *S. 아우레우스*("SA SF8300 WT") 단독(원형) 또는 *P. 에어루기노사*("PA 6077")와의 조합(삼각형)으로 접종되었으며, 여기에서 *S. 아우레우스*의 수준은 접종-후 4, 8, 24 및 48 시간에 측정되었다. 마우스는 또한 *P. 에어루기노사*("PA 6077") 단독(사각형) 또는 야생형 *S. 아우레우스*("SA SF8300 WT")와의 조합으로 접종되었으며, 여기에서 *P. 에어루기노사*("PA")의 수준은 접종-후 4, 8, 24 및 48 시간에 측정되었다.
- 도 5**는 야생형 *S. 아우레우스*("SA SF8300 WT"), 알파 독신을 코딩하는 유전자에서 결실을 포함하는 *S. 아우레우스*("SA SF8300 Δhla "), *P. 에어루기노사*("PA 6077"), 또는 이들의 조합으로 접종된 마우스의 생존을 보여준다.
- 도 6a**는 *S. 아우레우스* 알파 독신("AT"), *P. 에어루기노사*("PA 6077"), 알파 독신과 조합된 *P. 에어루기노사*, 또는 알파 독신 및 항-알파 독신 항체(LC10)와 조합된 *P. 에어루기노사*를 받은 마우스의 생존을 보여준다. **도 6b**는 또한 *S. 아우레우스* 알파 독신("AT"), 및 *P. 에어루기노사*("PA 6077")를 받은 마우스의 생존을 보여주고,

또한 야생형 *S. 아우레우스*("SA SF8300 WT"), *P. 에어루기노사*("PA 6077")와 조합된 야생형 *S. 아우레우스*("SA SF8300 WT"), 또는 열-사멸된 *S. 아우레우스*로부터 얻은 세포 펠렛("SA HK Cells") 또는 열-사멸된 *S. 아우레우스*로부터 얻은 상등액("SA HK SUP")과 함께 *P. 에어루기노사*("PA 6077")를 받은 마우스의 생존을 보여준다.

도 7은 *P. 에어루기노사*("PA 6077") 단독 또는 야생형 *S. 아우레우스*("SA SF8300 WT")와의 조합, 알파 독신을 코딩하는 유전자에서 결실을 포함하는 *S. 아우레우스*("SA SF8300 Δhla "), 알파 독신(AT), 또는 알파 독신과 항-알파 독신 항체 LC10 둘 다로 처리된 마우스에서 *P. 에어루기노사*의 수준을 보여준다.

도 8은 대조 항체("R347"), 항-*S. 아우레우스* 알파 독신 항체("LC10"), 항-*P. 에어루기노사* 항체("3902"), 또는 항-*S. 아우레우스* 알파 독신 항체("LC10") 및 항-*P. 에어루기노사* 항체("3902")의 조합을 받은 다음 *S. 아우레우스*("SA") 및 *P. 에어루기노사*("PA")로 접종된 마우스의 생존을 보여준다.

도 9는 *S. 아우레우스*("SA") 및 *P. 에어루기노사*("PA")로 접종 48 시간 전, 24 시간 전, 또는 1 시간 후 15 mg/kg 항-*S. 아우레우스* 알파 독신 항체("LC10") 및 1 mg/kg 항-*P. 에어루기노사* 항체("3902")의 조합 또는 15 mg/kg 대조 항체("R347")를 받은 마우스의 생존을 보여준다.

도 10은 15 mg/kg 항-*S. 아우레우스* 알파 독신 항체("LC10"), 1 mg/kg 항-*P. 에어루기노사* 항체("3902"), 또는 15 mg/kg 대조 항체("R347")를 받은 마우스에서 *S. 아우레우스*("SA CFU") 및 *P. 에어루기노사*("PA CFU")의 수준을 보여준다.

도 11a는 LC10이 폐 CFU 및 전파를 감소시키는 것을 보여준다. A) 마우스의 군은 LC10(□), 또는 이소-형 대조 IgG(○)을 주사받고 비강내로 24 시간 후 $1e5$ CFU의 *P. 에어루기노사* 및 $5e7$ CFU *S. 아우레우스*, 또는 *P. 에어루기노사* + AT 공격받았다. CFU 결정을 위해 폐 및 비장을 지정된 시간에 제거하였다. **도 11b** 위에 기술된 것과 같이 비강내 공격에 이어 지정된 시점에서 단일(Sa) 또는 공동-감염된(Sa + Pa (Sa)) 마우스에서 마우스의 비강내 *S. 아우레우스* 박테리아 부담. **도 11c** 단일 감염, 공동-감염 및 LC10을 사용한 예방과 조합된 공동-감염에서 24 및 48 시간에 말단 기관으로부터 회수된 *P. 에어루기노사*의 수.

도 12는 α -독신이 또한 폐 감염 모델에서 클렙시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*) 및 아시네토박터 바우마니이(*Acinetobacter baumannii*) 독성을 강화시키는 것을 보여준다. A) 마우스의 군은 비강내로 *K. 뉴모니아에* $5e1$ (■), *K. 뉴모니아에* $5e1$ + *S. 아우레우스*($5e7$)(△), *K. 뉴모니아에* $5e1$ + AT(●), *S. 아우레우스*(△)에 감염되었다. 생존은 7 일 동안 모니터링되었다. B) 동물들은 LC10(△), 또는 이소-형 IgG(▲)을 주사받고 비강내로 24 시간 후에 위에 기술된 바와 같이 *K. 뉴모니아에* + *S. 아우레우스*, 또는 *K. 뉴모니아에* + AT LC10(○), 또는 이소-형 IgG(●)으로 공격받았다. 폐(C) 및 비장(D)으로부터 공격-후 24 시간에 CFU 회수. E) 마우스의 군은 비강내로 *A. 바우마니이*($8e5$)(■), *A. 바우마니이* $8e5$ + *S. 아우레우스*($5e7$)(△), *A. 바우마니이* $8e5$ + AT(●), *S. 아우레우스*(△)로 감염되었다. 동물들은 LC10(△), 또는 이소-형 IgG(▲)을 주사받고 비강내로 24 시간 후에 *A. 바우마니이* + *S. 아우레우스*, 또는 *A. 바우마니이* + AT LC10(○), 또는 이소-형 IgG(●)로 공격받았다. 폐(F) 및 비장(G)으로부터 공격-후 24 시간에 CFU 회수.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 용어 "a" 또는 "an" 개체는 하나 이상의 그 개체를 말하는데; 예를 들어 "an 항체 또는 이의 항원-결합 단편"은 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 나타내는 것으로 이해된다. 이처럼, 용어 "a" (또는 "an"), "하나 이상," 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0030] 용어 "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역 내에서 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 탄수화물, 폴리뉴클레오티드, 지질, 또는 앞서 말한 것의 조합과 같은 표적을 인식하고 이에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "항체"는, 항체가 요망되는 생물학적 활성을 나타내는 한, 온전한 다클론 항체, 온전한 단클론 항체, 항체 단편(Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편과 같은), 단일 사슬 Fv(scFv) 변이체, 적어도 2 개의 온전한 항체로부터 생성된 이중특이적 항체와 같은 다중특이적 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체의 항원 결정 부분을 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 포함한다. 항체는 각각 알파, 델타, 입실론, 감마, 및 뮤로 언급되는 이들의 중쇄 불변 도메인의 정체성에 근거하여, 임의의 5 개 주요 계열의 면역글로불린: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 또는 이의 서브클래스(이소형)(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2)일 수 있다. 다른 클래스의 면역글로불린은 상이하고 잘 알려진 서브유닛 구조 및 3-차원 배치를 갖는다. 항체는 노출되거나 독신, 방사성 동위원소 등과 같은 다른 분자와 컨jug레이트될 수 있다.

- [0031] 용어 "항체 단편"은 온전한 항체의 일부를 말하고, 온전한 항체의 항원성 결정 가변 영역을 말한다. 항체 단편의 예로는 항체 단편으로부터 형성된 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, 선형 항체, 단일 사슬 항체, 및 다중특이적 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0032] "단클론 항체"는 단일 항원 결정기 또는 에피토프의 고도로 특이적인 인식 및 결합과 관련된 동종 항체 집단을 말한다. 이는 전형적으로 상이한 항원 결정기에 대하여 유도되는 상이한 항체를 포함하는 다클론 항체와 대조된다.
- [0033] 용어 "단클론 항체"는 온전한 전체-길이 단클론 항체뿐 아니라, 항체 단편(Fab, Fab', F(ab')₂, Fv와 같은), 단일 사슬(scFv) 변이체, 항체 부분을 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 임의의 다른 변형된 면역글로불린 분자를 모두 포함한다. 또한, "단클론 항체"는 하이브리도마, 파지 선택, 재조합 발현, 및 형질전환 동물에 의한 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 개수의 방법으로 만들어지는 이러한 항체를 말한다.
- [0034] 용어 "인간화 항체(humanized antibody)"는 최소한의 비-인간(예를 들어, 무라인) 서열을 포함하도록 조작된, 비-인간(예를 들어, 무라인) 면역글로불린으로부터 유래되는 항체를 말한다. 전형적으로, 인간화 항체는 상보성 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 요망되는 특이성, 친화성, 및 능력을 갖는 비-인간 중(예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 또는 햄스터)의 CDR로부터의 잔기로 교체된 인간 면역글로불린이다(Jones *et al.*, 1986, *Nature*, 321:522-525; Riechmann *et al.*, 1988, *Nature*, 332:323-327; Verhoeyen *et al.*, 1988, *Science*, 239:1534-1536). 어떤 예에서는, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FW) 잔기가 요망되는 특이성, 친화성, 및 능력을 갖는 비-인간 중으로부터의 항체에서 상응하는 잔기로 교체된다.
- [0035] 인간화 항체는 항체 특이성, 친화성, 및/또는 능력을 개선하고 최적화하기 위해 Fv 프레임워크 영역에서, 그리고/또는 교체된 비-인간 잔기 내에서 추가적 잔기의 치환에 의해 더욱 변형될 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 비-인간 면역글로불린에 상응하는 CDR 영역의 전체 또는 실질적으로 전체를 포함하는 적어도 하나, 그리고 전형적으로는 2 또는 3 가변 도메인의 실질적으로 전체를 포함할 것이고, 한편 FR 영역의 전체 또는 실질적으로 전체는 인간 면역글로불린 공통 서열의 것이다. 인간화 항체는 또한, 전형적으로 인간 면역글로불린의 것인 면역글로불린 불변 영역 또는 도메인(Fc)의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 인간화 항체를 생성하는 데 사용되는 방법의 예는 미국특허 제5,225,539호 또는 제5,639,641호에 기술되어 있다.
- [0036] 항체의 "가변 영역(variable region)"은, 단독 또는 조합의 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 말한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 초가변 영역으로도 알려진 3 개의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 연결된 4 개의 프레임워크 영역(FW)으로 구성된다. 각각의 사슬에서 CDR은 FW 영역에 의해 아주 근접하여 함께 연결되고, 다른 사슬로부터의 CDR과 함께 항체의 항원-결합 위치의 형성에 기여한다. CDR을 결정하기 위한 적어도 2 가지 기법이 있다: (1) 중-간 서열 가변성을 기반으로 하는 접근법(즉, Kabat *et al.* Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda Md.)); 및 (2) 항원-항체 복합체의 결정학적 연구를 기반으로 하는 접근법(Al-lazikani *et al.* (1997) *J. Molec. Biol.* 273:927-948)). 또한, 이들 두 접근법의 조합이 때때로 CDR 결정 기술에 사용된다.
- [0037] 카바트 번호 부여 체계(Kabat numbering system)가 가변 도메인(대략 경쇄의 잔기 1-107 및 중쇄의 잔기 1-113)에서 잔기를 언급할 때 일반적으로 사용된다(예를 들어, Kabat *et al.*, Sequences of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)).
- [0038] 카바트에서 아미노산 위치 번호 부여는 Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)에서 항체의 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 사용되는 번호 부여 체계를 말한다. 이 번호 부여 체계를 사용하면, 실제의 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FW 또는 CDR로의 삽입 또는 이의 단축에 상응하는 더 적거나 추가의 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 이후에 단일 아미노산 삽입(카바트에 따른 잔기 52a) 및 중쇄 FW 잔기 82 이후에 삽입된 잔기(예를 들어, 카바트에 따른 잔기 82a, 82b, 및 82c 등)를 포함할 수 있다.

표 1

루프	카바트	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..34
(카바트 번호 부여)			
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32
(Chothia 번호 부여)			
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[0039]

[0040]

잔기의 카바트 번호 부여는 "표준" 카바트 번호 서열을 갖는 항체의 서열의 상동성 영역에서 정렬에 의해 주어진 항체에 대하여 결정될 수 있다. Chothia는 대신에 구조적 루프의 위치를 말한다(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). 카바트 번호 부여 방식을 사용하여 번호를 부여할 때 Chothia CDR-H1 루프는 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 변화한다(이는 카바트 번호 부여 형식이 H35A 및 H35B에서 삽입을 넣기 때문으로; 35A도 35B도 존재하지 않을 경우 루프는 32에서 끝나고; 35A만이 존재할 경우 루프는 33에서 끝나고; 35A와 35B 둘 다 존재할 경우 루프는 34에서 끝난다). AbM 초가변 영역은 카바트 CDRs과 Chothia 구조적 루프 사이의 절충을 나타내고, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에서 사용된다.

[0041]

본원에서 사용되는 Fc 영역은 첫 번째 불변 영역 면역글로불린 도메인을 제외한 항체의 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 따라서, Fc는 IgA, IgD, 및 IgG의 최종 두 개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, 및 IgE 및 IgM의 최종 3 개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, 그리고 이들 도메인에 대한 플렉시블 힌지 N-말단을 말한다. IgA 및 IgM에서 Fc는 J 사슬을 포함할 수 있다. IgG에서, Fc는 면역글로불린 도메인 C γ 1 및 C γ 2 (C γ 2 및 C γ 3) 및 C γ 1(C γ 1)과 C γ 2(C γ 2) 사이의 힌지를 포함한다. 비록 Fc 영역의 경계는 변화할 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 보통 잔기 C226 또는 P230 내지 이의 카복실-말단까지 포함하도록 정의되는데, 여기에서 번호 부여는 카바트에 제시된 것과 같이 EU 인덱스에 따른다(Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). Fc는 이 부위를 별개로, 또는 이 부위를 항체, 항체 단편, 또는 Fc 융합 단백질의 맥락에서 언급할 수 있다. 다형은 EU 인덱스에 의해 번호 부여된 위치 270, 272, 312, 315, 356, 및 358을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 많은 상이한 Fc 위치에서 관찰되고, 따라서 제시된 서열과 선행기술의 서열 사이에는 약간의 차이가 존재할 수 있다.

[0042]

용어 "인간 항체"는 인간에 의해 생산된 항체 또는 해당 분야에 알려진 임의의 기법을 사용하여 만들어진 인간에 의해 생산된 항체에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체를 의미한다. 이러한 인간 항체의 정의에는 온전하거나 전체-길이 항체, 이의 단편, 및/또는 예를 들어 무라인 경쇄 및 인간 중쇄 폴리펩티드를 포함하는 항체와 같이, 적어도 하나의 인간 중쇄 및/또는 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 항체가 포함된다.

[0043]

용어 "키메라 항체(chimeric antibodies)"는 면역글로불린 분자의 아미노산 서열이 둘 이상의 종으로부터 유래되는 항체를 말한다. 전형적으로, 경쇄 및 중쇄 둘 다의 가변 영역은 요망되는 특이성, 친화성, 및 능력을 갖는 한 종의 포유류(예를 들어, 마우스, 래트, 토끼 등)로부터 유래되는 항체의 가변 영역에 상응하는 한편, 불변 영역은 그 종에서 면역 반응을 이끌어내는 것을 피하기 위해 다른 종(보통 인간)으로부터 유래되는 항체에서의 서열과 상동성이다.

[0044]

"결합 친화성(binding affinity)"은 보통 분자(예를 들어, 항체)의 단일 결합 위치와 이의 결합 파트너(예를 들어, 항원) 사이의 비-공유적 상호작용의 총합의 강도를 말한다. 달리 지적하지 않을 경우, 본원에서 사용되는 "결합 친화성"은 결합 쌍(예를 들어, 항체와 항원)의 개수 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유의 결합 친화성을 말한다. 분자 X의 이의 파트너 Y에 대한 친화성은 일반적으로 해리 상수(K_D)로 나타낼 수 있다. 친화성은

본원에 기술되는 것을 포함하여 해당 분야에 알려진 통상의 방법에 의해 측정될 수 있다. 저-친화성 항체는 일반적으로 항원에 서서히 결합하고 용이하게 해리하는 경향이 있는 반면, 고-친화성 항체는 일반적으로 항원에 더 빠르게 결합하고 더 오래 결합을 유지하는 경향이 있다. 결합 친화성을 측정하는 다양한 방법은 해당 분야에 알려져 있고, 이 중 임의의 것이 본 개시의 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0045] 본원에서 사용되는 용어 "이중특이적 항체(bispecific antibody)"는 단일 항체 분자 내에 두 개의 상이한 항원에 대한 결합 위치를 갖는 항체를 말한다. 표준 항체 구조에 더하여 다른 분자가 두 개의 결합 특이성을 갖도록 구성될 수 있음이 인식될 것이다. 이중특이적 항체에 의한 항원 결합이 동시적 또는 순차적일 수 있음이 또한 인식될 것이다. 트리오마 및 잡종 하이브리도마는 이중특이적 항체를 분비할 수 있는 세포주의 두 가지 예이다. 이중특이적 항체는 또한 재조합 수단에 의해 구성될 수 있다.

[0046] "특이적으로 결합한다(specifically bind)"는, 항체가 이의 항원 결합 도메인을 통해 에피토프에 결합하는 것, 그리고 이 결합이 항원 결합 도메인과 에피토프 사이에서 어떤 상보성을 수반하는 것을 의미한다. 이 정의에 따르면, 항체가 무작위의 관련되지 않은 에피토프에 결합하는 것보다 더 용이하게 이의 항원 결합 도메인을 통해 에피토프에 결합할 때, 에피토프에 "특이적으로 결합한다"고 말한다. 용어 "특이성(specificity)"은 특정 항체가 특정 에피토프에 결합하는 상대적 친화성을 부여하는 것으로 본원에서 사용된다. 예를 들어, 항체 "A"는 주어진 에피토프에 항체 "B" 보다 더 높은 친화성을 갖는 것으로 간주될 수 있거나, 항체 "A"는 관련된 에피토프 "D"에서보다 더 높은 친화성을 가지고 에피토프 "C"에 결합하는 것으로 말할 수 있다.

[0047] "우선적으로 결합한다(preferentially bind)"는, 항체가 관련되거나, 유사하거나, 동종이거나, 유사체인 에피토프에 결합하는 것보다 더 용이하게 한 에피토프에 특이적으로 결합하는 것을 의미한다. 따라서, 주어진 에피토프에 "우선적으로 결합하는" 항체는, 비록 이러한 항체가 관련된 에피토프와 교차-반응할 수 있다 하더라도, 관련된 에피토프보다 이 에피토프에 더 잘 결합할 것이다.

[0048] 항체가 에피토프에 대한 기준 항체의 결합을 어느 정도까지 차단할 정도로 이 에피토프에 우선적으로 결합할 경우, 항체가 주어진 에피토프에 대한 기준 항체의 결합을 "경쟁적으로 억제한다(competitively inhibit)"고 말한다. 경쟁적 억제는 해당 분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어 경쟁 ELISA 분석에 의해 결정될 수 있다. 항체는 주어진 에피토프에 대한 기준 항체의 결합을 적어도 90%, 적어도 80%, 적어도 70%, 적어도 60%, 또는 적어도 50% 경쟁적으로 억제한다고 말할 수 있다.

[0049] 용어 "YTE" 돌연변이는 IgG의 중쇄에 도입된 3 가지 돌연변이 M252Y, S254T, 및 T256E의 조합을 말하는데, 여기에서 번호 부여는 카바트에 제시된 EU 인덱스에 따른 것이다. 본원에 전체로서 참조로 도입된 미국특허 제 7,658,921호 참조.

[0050] "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)" 또는 "치료하기 위한(to treat)" 또는 "완화하는(alleviating)" 또는 "완화하기 위한(to alleviate)"과 같은 용어는 진단된 병적 상태 또는 장애, 예를 들어, 감염의 증상을 치료, 둔화, 완화시키고/시키거나 진행을 저지하는 치료적 조치를 말한다. 따라서, 치료가 필요한 대상은 장애가 있는 것으로 이미 진단되거나 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상을 포함한다. 특정 구현예에서, 환자가 다음 중 하나 이상을 보이는 경우 대상은 본 개시의 방법에 따라 미생물 감염에서 성공적으로 "치료"된 것이다: 미생물 감염 증상의 감소, 환자에서 미생물의 완전한 부재 또는 수의 감소(예를 들어, 환자로부터 얻어진 샘플을 사용하여 평가시), 환자에서 미생물의 지표(예를 들어, *S. 아우레우스*의 알파 독신)의 완전한 부재 또는 양의 감소, 및/또는 감염의 한 증상 또는 증상들의 빈도 및/또는 중증도의 감소.

[0051] 예방적(prophylactic 또는 preventative) 조치는 표적이 되는 병적 상태 또는 장애, 예를 들어, 감염의 진행을 예방 및/또는 둔화시키는 조치를 말한다. 따라서, 예방적 조치가 필요한 대상에는 장애를 갖기 쉬운 대상 및 장애가 예방되는 대상이 포함된다.

[0052] 용어 "약제학적 제형", "약제학적 조성물"은 활성 성분의 생물학적 활성이 유효하도록 허용하는 형태이고, 제형이 투여될 대상에게 허용되지 않는 독성이 있는 추가의 성분을 포함하지 않는 제제를 말한다. 이 제형은 멸균될 수 있다.

[0053] 본원에 개시되는 항체 또는 면역원제이티의 "유효량"은 구체적으로 언급된 목적을 실시하기에 충분한 양이다. "유효량"은 언급된 목적과 관련하여 일상적인 방식으로, 그리고 경험적으로 결정될 수 있다.

[0054] 하나 이상의 추가 치료제와 "조합된(in combination with)" 투여는 동시적(병행) 및 임의 순서의 연속적 투여를 포함한다.

- [0055] 항-스타필로코쿠스 항체 및 이의 항원-결합 단편
- [0056] 특정 양태에서, 본원에 제공되는 방법에 따른 사용을 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 스타필로코쿠스 항원(예를 들어, 폴리펩티드 및/또는 탄수화물)에 특이적으로 결합한다.
- [0057] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 스타필로코쿠스 아우레우스 항원(예를 들어, 폴리펩티드 및/또는 탄수화물)에 특이적으로 결합한다. S. 아우레우스는 협막 다당류 및 단백질 독신을 포함하는 많은 독성 인자를 발현한다. 종종 S. 아우레우스 감염과 관련되는 주요 세포독성 물질인 하나의 독성 인자는, S. 아우레우스의 최고 병원성 균주에 의해 생산되는 기공-형성 및 용혈성 세포의 단백질인 알파 독신(알파-용혈소 또는 Hla로도 알려진)이다. 이 독신은 백혈구, 혈소판, 적혈구, 말초 혈액 단핵구, 대식 세포, 케라티노사이트, 섬유아세포 및 내피 세포와 같은 감수성 세포의 멤브레인에서 7량체 기공을 형성한다. 알파 독신 기공 형성은 종종 세포 기능장애 또는 용해를 유도한다. 따라서, 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 스타필로코쿠스 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독신은 SEQ ID NO:70의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0058] 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US 2014/0072577(이는 전체로서 본원에 참조로 도입됨)에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2012/109285(이는 전체로서 본원에 참조로 도입됨)에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.
- [0059] 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 2A3.1, 10A7.5, 12B8.19, 28F6.1, 25E9.1, QD20, QD33, QD37, QD3, QD4, QD23, QD32, 2A3GL, LC10, TVES, 3H7KAD, LC9, LC4, 또는 LC5(아래 표 2에 수록됨)와 동일한 알파 독신 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 LC10과 동일한 알파 독신 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 2A3.1, 10A7.5, 12B8.19, 28F6.1, 25E9.1, QD20, QD33, QD37, QD3, QD4, QD23, QD32, 2A3GL, LC10, TVES, 3H7KAD, LC9, LC4, 또는 LC5의 S. 아우레우스 알파 독신에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 LC10의 S. 아우레우스 알파 독신에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다.

표 2

표 2: 항-알파 독신 항체 서열 SEQ ID NO

항체	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
2A3.1	19	1	2	3	20	7	8	9
10A7.5	21	1	2	3	22	10	11	12
12B8.19	23	1	2	3	24	10	11	12
28F6.1	25	4	5	6	26	13	14	15
25E9.1	27	1	2	3	28	7	17	18
QD20	30	1	2	52	29	7	8	16
QD33	32	1	2	52	31	7	8	53
QD37	34	1	2	52	33	7	8	54
QD3	36	1	2	56	35	7	8	55
QD4	38	1	2	52	37	7	8	55
QD23	40	1	2	52	39	7	8	66
QD32	42	1	2	56	41	7	8	53
2A3GL	44	1	2	3	43	7	8	9
LC10	46	1	2	56	45	57	58	59
TVES	48	1	61	62	47	7	8	60
3H7KAD	46	1	2	56	49	57	63	59
LC9	46	1	2	56	50	57	63	64
LC4	51	1	65	62	50	57	63	64
LC5	51	1	65	62	67	57	58	59

[0060]

[0061]

특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:20 및 19; SEQ ID NO: 22 및 21; SEQ ID NO:24 및 23; SEQ ID NO:26 및 25; SEQ ID NO:28 및 27; SEQ ID NO:29 및 30; SEQ ID NO:31 및 32; SEQ ID NO:33 및 34; SEQ ID NO:35 및 36; SEQ ID NO:37 및 38; SEQ ID NO:39 및 40; SEQ ID NO:41 및 42; SEQ ID NO:43 및 44; SEQ ID NO:45 및 46; SEQ ID NO:47 및 48; SEQ ID NO:49 및 46; SEQ ID NO:50 및 46; SEQ ID NO:50 및 51; 또는 SEQ ID NO:67 및 51의 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL) 서열을 포함하는 항체와 동일한 알파 독신 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:45 및 46의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 알파 독신 에피토프에 결합한다.

[0062]

특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:20 및 19; SEQ ID NO: 22 및 21; SEQ ID NO:24 및 23; SEQ ID NO:26 및 25; SEQ ID NO:28 및 27; SEQ ID NO:29 및 30; SEQ ID NO:31 및 32; SEQ ID NO:33 및 34; SEQ ID NO:35 및 36; SEQ ID NO:37 및 38; SEQ ID NO:39 및 40; SEQ ID NO:41 및 42; SEQ ID NO:43 및 44; SEQ ID NO:45 및 46; SEQ ID NO:47 및 48; SEQ ID NO:49 및 46; SEQ ID NO:50 및 46; SEQ ID NO:50 및 51; 또는 SEQ ID NO:67 및 51의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체의 S. 아우레우스 알파 독신에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:45 및 46의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체의 S. 아우레우스 알파 독신에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다.

[0063]

특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) SEQ ID NO:7, 10, 13, 또는 57의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR1; (b) SEQ ID NO:8, 11, 14, 17, 58, 또는 63의 아

미노산 서열을 포함하는 VH CDR2; (c) SEQ ID NO:9, 12, 15, 18, 16, 53, 54, 55, 59, 60, 64, 또는 66의 아미노산 서열을 포함하는 VH CDR3; (d) SEQ ID NO:1 또는 4의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR1; (e) SEQ ID NO:2, 5, 61, 또는 65의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR2; 및 (f) SEQ ID NO:3, 6, 52, 56, 또는 62의 아미노산 서열을 포함하는 VL CDR3를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0064] 특정 양태에서, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3는 SEQ ID NO:7, 8, 9, 1, 2, 및 3; SEQ ID NO:10, 11, 12, 1, 2, 및 3; SEQ ID NO:13, 14, 15, 4, 5, 및 6; SEQ ID NO:7, 17, 18, 1, 2, 및 3; SEQ ID NO:7, 8, 16, 1, 2, 및 52; SEQ ID NO:7, 8, 53, 1, 2, 및 52; SEQ ID NO:7, 8, 54, 1, 2, 및 52; SEQ ID NO:7, 8, 55, 1, 2, 및 56; SEQ ID NO:7, 8, 55, 1, 2, 및 52; SEQ ID NO:7, 8, 66, 1, 2, 및 52; SEQ ID NO:7, 8, 53, 1, 2, 및 56; SEQ ID NO:57, 58, 59, 1, 2, 및 56; SEQ ID NO:7, 8, 60, 1, 61, 및 62; SEQ ID NO:57, 63, 59, 1, 2, 및 56; SEQ ID NO:57, 63, 64, 1, 2, 및 56; SEQ ID NO:57, 63, 64, 1, 65, 및 62; 또는 SEQ ID NO:57, 58, 59, 1, 65, 및 67의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 양태에서, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3는 SEQ ID NO:57, 58, 59, 1, 2, 및 56의 아미노산 서열과 일치한다.

[0065] 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독소에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:20, 22, 24, 26, 28, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 또는 67의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 또는 51의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독소에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:20, 22, 24, 26, 28, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 또는 67의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 또는 51의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독소에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:20, 22, 24, 26, 28, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 또는 67의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 또는 51의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독소에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:20, 22, 24, 26, 28, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 또는 67의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 또는 51의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독소에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:20, 22, 24, 26, 28, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 또는 67의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 또는 51의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독소에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:20, 22, 24, 26, 28, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 또는 67의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 또는 51의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독소에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:20, 22, 24, 26, 28, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 50, 또는 67의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:19, 21, 23, 25, 27, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 또는 51의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 VL을 포함한다.

[0066] 특정 양태에서, VH 및 VL은 SEQ ID NO:20 및 19; SEQ ID NO:22 및 21; SEQ ID NO:24 및 23; SEQ ID NO:26 및 25; SEQ ID NO:28 및 27; SEQ ID NO:29 및 30; SEQ ID NO:31 및 32; SEQ ID NO:33 및 34; SEQ ID NO:35 및 36; SEQ ID NO:37 및 38; SEQ ID NO:39 및 40; SEQ ID NO:41 및 42; SEQ ID NO:43 및 44; SEQ ID NO:45 및 46; SEQ ID NO:47 및 48; SEQ ID NO:49 및 46; SEQ ID NO:50 및 46; SEQ ID NO:50 및 51; 또는 SEQ ID NO:67 및 51의 아미노산 서열과 일치한다. 특정 양태에서, VH 및 VL은 SEQ ID NO:45 및 46의 아미노산 서열과 일치한다.

[0067] 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독소에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:68의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:69의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다(즉, MEDI4893).

[0068] 특정 양태에서, S. 아우레우스 알파 독소에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) SEQ ID NO:70의 아미노산 261-272; (b) SEQ ID NO:70의 아미노산 173-201; (c) SEQ ID NO:70의 아미노산 261-272 및

SEQ ID NO:70의 아미노산 173-201; 또는 (d) SEQ ID NO:70의 아미노산 248-277을 포함하는 SEQ ID NO:70의 *S. 아우레우스* 알과 특신의 단편에 결합한다. 특정 양태에서, *S. 아우레우스* 알과 특신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) SEQ ID NO:70의 아미노산 261-272; (b) SEQ ID NO:70의 아미노산 173-201; (c) SEQ ID NO:70의 아미노산 261-272 및 SEQ ID NO:70의 아미노산 173-201; 또는 (d) SEQ ID NO:70의 아미노산 248-277로 구성되는 SEQ ID NO:70의 *S. 아우레우스* 알과 특신의 단편에 결합한다.

[0069] 특정 양태에서, *S. 아우레우스* 알과 특신에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 약 13 nM 이하의 알과 특신에 대한 친화성 상수(K_D)를 가짐; (b) 알과 특신 단량체에 결합하지만, 알과 특신 수용체에 대한 알과 특신의 결합을 억제하지 않음; (c) 알과 특신 올리고머의 형성을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 억제; (d) 알과 특신 세포용해 활성을 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 감소(예를 들어, 세포 용해 및 용혈 분석에 의해 결정된); (e) 세포 침투 및 전-염증성 사이토카인 방출을 감소; 또는 (f) 이의 조합.

[0070] 특정 구현예에서, 본원에 기술되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 5×10^{-2} M, 10^{-2} M, 5×10^{-3} M, 10^{-3} M, 5×10^{-4} M, 10^{-4} M, 5×10^{-5} M, 10^{-5} M, 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M, 10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, 5×10^{-15} M, 또는 10^{-15} M 이하의 해리 상수(KD)를 특징으로 하는 친화성을 갖고 *S. 아우레우스* 에피토프(예를 들어, 알과 특신)에 특이적으로 결합한다.

[0071] 특정 구현예에서, 항-알과 특신 항체 또는 항원-결합 단편은 알과 특신, 알과 특신 발현 세포, 또는 다른 박테리아 세포의 생물학적 특성을 변화시킨다. 특정 양태에서, 항-알과 특신 항체 또는 항원-결합 단편은 폴리펩티드에 결합하고 알과 특신 단량체의 막관통 기공(예를 들어, 알과 특신 7량체)과의 조립을 저해하는 것에 의해 알과 특신의 생물학적 활성을 중화시킨다. 중화 분석은, 어떤 상황에서, 상업적으로 입수 가능한 시약을 사용하여 해당 분야에 알려진 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 알과 특신의 중화는 종종 1×10^{-6} M 이하, 1×10^{-7} M 이하, 1×10^{-8} M 이하, 1×10^{-9} M 이하, 1×10^{-10} M 이하 및 1×10^{-11} M 이하의 IC50으로 측정된다. 특정 구현예에서, 항-알과 특신 항체 또는 단편은 알과 특신의 능력을 중화시켜 올리고머화하고 막관통 기공을 형성한다. 용어 "50% 억제 농도(inhibitory concentration 50%)("IC50"으로 약칭)는 억제제가 표적으로 하는(예를 들어, 막관통 기공 7량체 복합체를 형성하기 위한 알과 특신 올리고머화) 분자의 주어진 활성의 50% 억제에 요구되는 억제제(예를 들어, 본원에 제공되는 항-알과 특신 항체 또는 단편)의 농도를 나타낸다. 더 낮은 IC50 값은 일반적으로 더욱 강력한 억제제와 부합한다.

[0072] 특정 구현예에서, 항-알과 특신 항체 또는 단편은 알과 특신의 하나 이상의 생물학적 활성을 억제한다. 본원에서 사용되는 용어 "억제(inhibition)"는 활성의 완전 차단을 포함하여 생물학적 활성에서 임의의 통계적으로 유의성 있는 감소를 말한다. 예를 들어, "억제"는 생물학적 활성의 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소를 의미할 수 있다. 특정 구현예에서, 항-알과 특신 항체 또는 단편은 알과 특신의 하나 이상의 생물학적 활성을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 억제한다.

[0073] 특정 양태에서, 항-알과 특신 항체 또는 단편은 병원성 *S. 아우레우스*에 의해 분비되는 알과 특신을 고갈시킬 수 있다. 특정 양태에서, 항-알과 특신 항체 또는 단편은 *S. 아우레우스*에 의해 분비되는 알과 특신의 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100% 고갈을 달성할 수 있다.

[0074] 특정 구현예에서, 항-알과 특신 항체 또는 단편은 시험관내 모의 알과 특신 활성(예를 들어, 수용체 결합, 올리고머화) 및/또는 알과 특신 발현 또는 분비 세포의 증식을 억제할 수 있다. 항-알과 특신 항체 또는 단편은 때때로 시험관내 알과 특신 활성, *S. 아우레우스* 병원성을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50% 또는 적어도 약 75% 억제한다. 세포 증식, 병원성, 및 알과 용혈소 활성을 측정하는 방법은 해당 분야에 알려져 있다.

[0075] 특정 구현예에서, 항-알과 특신 항체 또는 항원-결합 단편은 *S. 아우레우스* 감염 및/또는 알과 특신 발현 및 기능에 의해 생성되는 환경에 직접적으로나 간접적으로 반응하는 하나 이상의 유도 가능한 유전자의 발현을 억제할 수 있다. 특정 구현예에서, 항-알과 특신 항체 또는 항원-결합 단편은 *S. 아우레우스* 감염 및/또는 알과 특신 발현 및 기능에 의해 생성되는 환경에 직접적으로나 간접적으로 반응하는 하나 이상의 유도 가능한 유전자의

발현을 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 120%, 적어도 140%, 적어도 160%, 적어도 180%, 또는 적어도 200% 억제한다.

[0076] 항-슈도모나스 항체 및 이의 항원-결합 단편

[0077] 특정 양태에서, 본원에 제공되는 방법에 따른 사용을 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 슈도모나스 항원 (예를 들어, 폴리펩티드 및/또는 탄수화물)에 특이적으로 결합한다. 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 슈도모나스 플루오레센스(*Pseudomonas fluorescens*), 슈도모나스 푸티다(*Pseudomonas putida*), 슈도모나스 알칼리제네스(*Pseudomonas alcaligenes*), 또는 슈도모나스 에어루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 항원 (예를 들어, 폴리펩티드 및/또는 탄수화물)에 결합한다. 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 슈도모나스 에어루기노사 항원(예를 들어, 폴리펩티드 및/또는 탄수화물)에 특이적으로 결합한다.

[0078] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 *P. 에어루기노사* Ps1 엑소폴리사카라이드에 특이적으로 결합한다. Ps1 엑소폴리사카라이드는 D-만노스, L-람노스, 및 D-글루코스로 구성되는 반복 펜타사카라이드 폴리머이다. Ps11은 *P. 에어루기노사*의 표면에 고정된 것으로 보고되고, 숙주 조직의 군집화를 용이하게 하고 생물막 형성을 확립/유지하는 데 중요한 것으로 생각된다.

[0079] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2012/170807, WO 2013/070615, 또는 WO 2014/074528(이들 각각은 본원에 전체로서 참조로 도입됨)에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0080] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Cam-003, Cam-004, Cam-005, WapR-001, WapR-002, WapR-003, WapR-004, WapR-007, WapR-016, 또는 WapR-004RAD(본원에 전체로서 참조로 도입되는 WO 2012/170807에 개시된)와 동일한 *P. 에어루기노사* Ps1 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Cam-003, Cam-004, Cam-005, WapR-001, WapR-002, WapR-003, WapR-004, WapR-007, WapR-016, 또는 WapR-004RAD의 *P. 에어루기노사* Ps1에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다.

[0081] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Cam-003, Cam-004, Cam-005, WapR-001, WapR-002, WapR-003, WapR-004, WapR-007, WapR-016, 또는 WapR-004RAD의 VH CDR1, VH CDR2, VH, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열을 포함하는 VH CDR1, VH CDR2, VH, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0082] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Cam-003, Cam-004, Cam-005, WapR-001, WapR-002, WapR-003, WapR-004, WapR-007, WapR-016, 또는 WapR-004RAD의 VH 및 VL과 적어도 75% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Cam-003, Cam-004, Cam-005, WapR-001, WapR-002, WapR-003, WapR-004, WapR-007, WapR-016, 또는 WapR-004RAD의 VH 및 VL과 적어도 80% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Cam-003, Cam-004, Cam-005, WapR-001, WapR-002, WapR-003, WapR-004, WapR-007, WapR-016, 또는 WapR-004RAD의 VH 및 VL과 적어도 85% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Cam-003, Cam-004, Cam-005, WapR-001, WapR-002, WapR-003, WapR-004, WapR-007, WapR-016, 또는 WapR-004RAD의 VH 및 VL과 적어도 90% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Cam-003, Cam-004, Cam-005, WapR-001, WapR-002, WapR-003, WapR-004, WapR-007, WapR-016, 또는 WapR-004RAD의 VH 및 VL과 적어도 95% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Cam-003, Cam-004, Cam-005, WapR-001, WapR-002, WapR-003, WapR-004, WapR-007, WapR-016, 또는 WapR-004RAD의 VH 및 VL과 적어도 98% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Cam-003, Cam-004, Cam-005, WapR-001, WapR-002, WapR-003, WapR-004, WapR-007, WapR-016, 또는 WapR-004RAD의 VH 및 VL과 적어도 99% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Cam-003, Cam-004, Cam-005, WapR-001, WapR-002, WapR-003, WapR-004, WapR-007, WapR-016, 또는 WapR-004RAD의 VH 및 VL의 서열을 갖는 VH 및 VL을 포함한다.

[0083] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 WapR-004, WapR-

004RAD, 또는 Ps10096와 동일한 *P. 에어루기노사* Ps1 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사*에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 WapR-004, WapR-004RAD, 또는 Ps10096의 *P. 에어루기노사* Ps1에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다. WapR-004, WapR-004RAD, 및 Ps10096의 서열은 아래 표 3에 제공된다.

표 3

표 3: 항-*P. 에어루기노사* Ps1 항체 서열 SEQ ID NO

항체	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
WapR-004	72	76	77	78	71	73	74	75
WapR-004RAD	72	76	77	78	79	73	74	80
Ps10096	97	76	77	95	96	73	74	94

[0084]

[0085]

특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:71 및 72; SEQ ID NO:79 및 72; 또는 SEQ ID NO:96 및 97의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:79 및 72의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96 및 97의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0086]

특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:71 및 72; SEQ ID NO:79 및 72; 또는 SEQ ID NO:96 및 97의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체의 *P. 에어루기노사* Ps1에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 독소에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:79 및 72의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체의 *P. 에어루기노사* Ps1에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 독소에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96 및 97의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체의 *P. 에어루기노사* Ps1에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다.

[0087]

특정 양태에서, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3은 SEQ ID NO:73, 74, 75, 76, 77, 및 78; 또는 SEQ ID NO:73, 74, 80, 76, 77, 및 78의 아미노산 서열과 일치한다. 특정 양태에서, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3은 SEQ ID NO:73, 74, 80, 76, 77, 및 78의 아미노산 서열과 일치한다. 특정 양태에서, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3은 SEQ ID NO:73, 74, 94, 76, 77, 및 95의 아미노산 서열과 일치한다.

[0088]

특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:71 또는 79의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:72의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VL를 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:71 또는 79의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:72의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VL를 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:71 또는 79의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:72의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 VL를 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:71 또는 79의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:72의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 VL를 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:71 또는 79의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:72의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VL를 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:71 또는 79의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 VH

를 포함하고 SEQ ID NO:72의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 VL를 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:71 또는 79의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:72의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일성을 갖는 VL를 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:71 또는 79의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:72의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 VL를 포함한다. 특정 양태에서, VH 및 VL은 SEQ ID NO:71 및 72; 또는 SEQ ID NO:79 및 72의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 양태에서, VH 및 VL은 SEQ ID NO:79 및 72의 아미노산 서열을 포함한다.

[0089] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:97의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:97의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:97의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:97의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:97의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:97의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:97의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:96의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:97의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, VH 및 VL은 SEQ ID NO:96 및 97의 아미노산 서열을 포함한다.

[0090] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 생식-계열 최적화된 Wap-004-RAD이다. 특정 양태에서, 생식-계열 최적화된 Wap-004-RAD는 Ps10096, Ps10170, Ps10225, Ps10304, Ps10337, Ps10348, Ps10567, Ps10573, Ps10574, Ps10582, Ps10584, Ps10585, Ps10588, 또는 Ps10589 (본원에 전체로서 참조로 도입되는 WO 2014/074528에 기술된)이다. 특정 양태에서, 생식-계열 최적화된 Wap-004-RAD는 Ps10096, Ps10225, Ps10337, Ps10567, 또는 Ps10588이다. 특정 양태에서, 생식-계열 최적화된 Wap-004-RAD는 Ps10096이다.

[0091] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합한다. PcrV는 타입 III 분비 시스템의 비교적 보존된 요소이다. PcrV는 표적 진핵 세포로 타입 III 분비 특신의 전달을 증가하는 타입 III 분비 시스템의 전파 기구의 내장 요소로 보인다. PcrV에 대한 능동적 및 수동적 면역화는 세포독성 *P. 에어루기노사*에 감염된 마우스의 급성 패 손상 및 사망율을 개선한다. PcrV에 대한 면역화의 주요 효과는 타입 III 분비 특신의 진핵 세포로의 전파의 봉쇄에 기인한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV는 GenBank Accession No. AAC45935 또는 AA091771의 아미노산 서열을 포함한다.

[0092] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2013/070615 또는 WO 2014/074528(본원에 전체로서 참조로 도입됨)에 개시된 항체 또는 항원-결합 단편이다.

[0093] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 29D2, V2L2, V2L2-GL, V2L2-P4M, V2L2-MFS, V2L2-MD, 또는 V2L2-MR(각각 본원에 전체로서 참조로 도입되는 WO 2013/070615 및/또는 WO 2014/074528에 제공됨)과 동일한 *P. 에어루기노사* PcrV 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사*에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 29D2, V2L2, V2L2-GL, V2L2-P4M, V2L2-MFS, V2L2-MD, 또는 V2L2-MR의 *P. 에어루기노사* PcrV에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다.

[0094] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 29D2, V2L2, V2L2-GL, V2L2-P4M, V2L2-MFS, V2L2-MD, 또는 V2L2-MR의 VH CDR1, VH CDR2, VH, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL

CDR3 서열을 포함하는 VH CDR1, VH CDR2, VH, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0095] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 29D2, V2L2, V2L2-GL, V2L2-P4M, V2L2-MFS, V2L2-MD, 또는 V2L2-MR의 VH 및 VL과 적어도 75% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 29D2, V2L2, V2L2-GL, V2L2-P4M, V2L2-MFS, V2L2-MD, 또는 V2L2-MR의 VH 및 VL과 적어도 80% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 29D2, V2L2, V2L2-GL, V2L2-P4M, V2L2-MFS, V2L2-MD, 또는 V2L2-MR의 VH 및 VL과 적어도 85% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 29D2, V2L2, V2L2-GL, V2L2-P4M, V2L2-MFS, V2L2-MD, 또는 V2L2-MR의 VH 및 VL과 적어도 90% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 29D2, V2L2, V2L2-GL, V2L2-P4M, V2L2-MFS, V2L2-MD, 또는 V2L2-MR의 VH 및 VL과 적어도 95% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 29D2, V2L2, V2L2-GL, V2L2-P4M, V2L2-MFS, V2L2-MD, 또는 V2L2-MR의 VH 및 VL과 적어도 98% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 29D2, V2L2, V2L2-GL, V2L2-P4M, V2L2-MFS, V2L2-MD, 또는 V2L2-MR의 VH 및 VL과 적어도 99% 동일성을 갖는 VH 및 VL을 포함한다.

[0096] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 29D2, V2L2, V2L2-GL, V2L2-P4M, V2L2-MFS, V2L2-MD, 또는 V2L2-MR의 VH 및 VL의 서열을 갖는 VH 및 VL을 포함한다.

[0097] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 V2L2과 동일한 *P. 에어루기노사* PcrV 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사*에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 V2L2의 *P. 에어루기노사* PcrV에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다. V2L2 및 V2L2-MD의 서열은 아래 표 4에 제공된다.

표 4

표 4: 항-*P. 에어루기노사* PcrV 항체 서열 SEQ ID NO

항체	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
V2L2	82	86	87	88	81	83	84	85
V2L2-MD	99	86	87	88	98	83	84	85

[0098]

[0099] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:81 및 82 또는 SEQ ID NO: 98 및 99의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 PcrV 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:81 및 82 또는 SEQ ID NO: 98 및 99의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체의 *P. 에어루기노사* PcrV에 대한 결합을 경쟁적으로 억제한다.

[0100] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:83 내지 88의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0101] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:81의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:82의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:81의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:82의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:81의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 VH를 포함하고

SEQ ID NO:82의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:81의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:82의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:81의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:82의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:81의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:82의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:81의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:82의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, VH 및 VL은 SEQ ID NO:81 및 82의 아미노산 서열을 포함한다.

[0102] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:98의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:99의 아미노산 서열과 적어도 75% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:98의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:99의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:98의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:99의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:98의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:99의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:98의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:99의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:98의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:99의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:98의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 VH를 포함하고 SEQ ID NO:99의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일성을 갖는 VL을 포함한다. 특정 양태에서, VH 및 VL은 SEQ ID NO:98 및 99의 아미노산 서열을 포함한다.

[0103] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 생식-계열 최적화된 V2L2이다. 특정 양태에서, 생식-계열 최적화된 V2L2은 V2L2 생식계열 Mab(V2L2-GL), 또는 V2L2-GL 최적화 Mab(예를 들어, V2L2-P4M, V2L2-MFS, V2L2-MD, 또는 V2L2-MR)이다(본원에 전체로서 참조로 도입된 WO 2014/074528에 기술됨).

[0104] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 타입 III 독신 분비 시스템의 활성을 파괴할 수 있다.

[0105] 특정 양태에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2013/070615 및/또는 WO 2014/074528(본원에 전체로서 참조로 도입됨)에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0106] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:79 및 72 또는 SEQ ID NO: 96 및 97의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 Ps1 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:81 및 82 또는 SEQ ID NO: 98 및 99의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 PcrV 에피토프에 결합한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:79 및 72 또는 SEQ ID NO: 96 및 97의 일치하는 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 Ps1 에피토프 및 SEQ ID NO:81 및 82 또는 SEQ ID NO: 98 및 99의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체와 동일한 PcrV 에피토프에 결합한다.

[0107] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:79 및 72 또는 SEQ ID NO: 96 및 97의 VH 및 VL 서열을 포함하는 항체의 *P. 에어루기노사* Ps1에 대한 결합

ScFv-V2L2), 또는 SEQ ID NO:91(Bs4에서 W4-RAD ScFv)의 아미노산을 포함한다.

- [0116] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:92의 아미노산 서열(Bs4-V2L2-2C의 경쇄)을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:93의 아미노산 서열(Bs4-V2L2-2C의 중쇄)을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:92의 아미노산 서열(Bs4-V2L2-2C의 경쇄) 및 SEQ ID NO:93의 아미노산 서열(Bs4-V2L2-2C의 중쇄)을 포함한다.
- [0117] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Bs2-V2L2, Bs3-V2L2, Bs4-V2L2, Bs2-V2L2-2C, Bs3-V2L2-2C, Bs4-V2L2-2C(Bs4-WT로도 언급됨), Bs4-V2L2-2C-YTE, 또는 Bs2-W4-RAD-2C(본원에 전체로서 참조로 도입되는 WO 2013/070615 또는 WO 2014/074528에 개시됨)이다.
- [0118] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Ps10096(SEQ ID NO:96 및 97) 및/또는 V2L2-MD(SEQ ID NO:98 및 99)의 VH 및 VL 서열을 포함하는 ScFv를 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Ps10096(SEQ ID NO:96 및 97) 및 V2L2-MD IgG의 VH 및 VL 서열을 포함하는 ScFv를 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 V2L2-MD(SEQ ID NO:98 및 99) 및 Ps10096 IgG의 VH 및 VL 서열을 포함하는 ScFv를 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Ps10096의 VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2, 및 VL-CDR3 서열(즉, 각각 SEQ ID NO:73, 74, 94, 76, 77, 및 95)을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 V2L2-MD의 VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2, 및 VL-CDR3 서열(즉, 각각 SEQ ID NO:83, 84, 85, 86, 87, 및 88)을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Ps10096의 VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2, 및 VL-CDR3 서열(즉, 각각 SEQ ID NO:73, 74, 94, 76, 77, 및 95) 및 V2L2-MD의 VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2, 및 VL-CDR3 서열(즉, 각각 SEQ ID NO:83, 84, 85, 86, 87, 및 88)을 포함한다.
- [0119] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 BS4-GLO(본원에 전체로서 참조로 도입되는 WO 2014/074528에 기술됨)이다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-Ps1 scFv Ps10096 및 항-PcrV V2L2-MD VH 및 VL을 포함한다. 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항-PcrV ScFv 및 항-Ps1 VH 및 VL을 포함한다.
- [0120] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:100의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 SEQ ID NO:101의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0121] 특정 구현예에서, 본원에 기술되는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 5×10^{-2} M, 10^{-2} M, 5×10^{-3} M, 10^{-3} M, 5×10^{-4} M, 10^{-4} M, 5×10^{-5} M, 10^{-5} M, 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M, 10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, 5×10^{-15} M, 또는 10^{-15} M 이하의 해리 상수(KD)를 특징으로 하는 친화성을 갖고 *P. 에어루기노사* 에피토프(예를 들어, Ps1, PcrV, 또는 Ps1 및 PcrV)에 특이적으로 결합한다.
- [0122] 특정 양태에서, *P. 에어루기노사* Ps1 및/또는 PcrV에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) 슈도모나스 에어루기노사의 상피 세포로의 부착을 억제, (b) *P. 에어루기노사*의 옉소닌식균 살해(opsonophagocytic killing, OPK)를 촉진, 중개, 또는 증진, (c) *P. 에어루기노사*의 상피 세포로의 부착을 억제, 및/또는 (d) 타입 III 독신 분비 시스템의 활성을 붕괴시킨다.
- [0123] 약제학적 조성물
- [0124] 특정 구현예에서, 본원에서 제공되는 항-스타필로코쿠스 및/또는 항-슈도모나스 항체 또는 항원-결합 단편은 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 약제학적(치료적) 조성물로서 제형화될 수 있고, 해당 분야에 알려진 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 투여의 경로 및/또는 방식은 요망되는 결과에 따라 변화할 수 있다. 본원에서 사용되는 항-스타필로코쿠스 및/또는 항-슈도모나스 항체 또는 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형은 본 기술의 제형으로서 언급된다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 활성 성분의 생물학적 활성의 유효성을

저해하지 않는 하나 이상의 비-독성 물질을 의미한다. 이러한 제제는 일상적으로 염, 완충제, 보존제, 혼화 가능한 담체, 및 선택적으로 다른 치료제를 포함한다. 이러한 약제학적으로 허용 가능한 제제는 또한 일상적으로 인간으로의 투여에 적절한 혼화 가능한 고형 또는 액체 충전제, 희석제 또는 캡슐화 물질을 포함한다. 용어 "담체(carrier)"는 적용을 용이하게 하도록 활성 성분이 조합되는 천연 또는 합성의 유기 또는 무기 성분을 나타낸다. 약제학적 조성물의 성분은 또한, 요망되는 약제학적 효능을 실질적으로 손상시킬 상호작용이 없는 방식으로 본 기술의 항체 및 이의 항원-결합 단편과, 그리고 서로 혼합될 수 있다.

[0125] 본 기술의 치료적 조성물은 특정 투여량을 위해 제형화될 수 있다. 투여량 요법은 최적의 요망되는 반응(예를 들어, 치료적 반응)을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 단일 회분이 투여될 수 있고, 몇 개로 나누어진 용량이 시간 경과에 따라 투여될 수 있고, 또는 이 용량이 긴급 치료적 상황에 의해 지시되는 바와 같이 비례적으로 감소 또는 증가될 수 있다. 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 단위 제형의 비경구 조성물로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 단위 제형은 치료되는 대상을 위해 단일의 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 말하는데; 각각의 단위는 요망되는 치료적 효과를 생산하도록 계산된 활성 성분의 예정된 양을 요구되는 약제학적 담체와 함께 포함한다.

[0126] 본 기술의 치료적 조성물은 구강, 비강, 폐, (볼 및 설하를 포함하는) 국소, 직장, 질, 및/또는 비경구 투여와 같은 특정 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다. 제형은 편리하게는 단위 제형으로 제시될 수 있고 약학의 해당 분야에 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 제형을 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 대상 및 특정 투여 방식에 따라 변화할 것이다. 단일 제형을 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료적 효과를 생산하는 조성물의 양이 될 것이다.

[0127] 치료 및 예방 방법

[0128] 본원에서 제공되는 다중 박테리아성 감염은 다중 박테리아성 감염에서 적어도 하나의 박테리아의 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 방법에 의해 치료 또는 예방될 수 있다.

[0129] 따라서, 특정 양태는 환자에게 *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자에서 다중 박테리아성 감염을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기에서 다중 박테리아성 감염은 *S. 아우레우스* 및 적어도 하나의 다른 박테리아를 포함한다. 일 구현예는 환자에게 *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자에서 다중 박테리아성 감염을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기에서 다중 박테리아성 감염은 *S. 아우레우스* 및 적어도 하나의 다른 박테리아를 포함하고, *S. 아우레우스*는 적어도 하나의 다른 박테리아의 성장을 강화시킨다. 일 구현예에서, *S. 아우레우스* 알파 독신은 적어도 하나의 다른 박테리아의 성장을 강화시킨다. 항-*S. 아우레우스* 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 항-알파 독신 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여는 적어도 하나의 다른 박테리아의 성장을 억제시킬 수 있다. 항-*S. 아우레우스* 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 항-알파 독신 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여는 생존을 증가시킬 수 있다. 항-*S. 아우레우스* 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 항-알파 독신 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여는 사망율을 저하시킬 수 있다.

[0130] 일 구현예는 환자에게 *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자에서 다중 박테리아성 감염을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기에서 다중 박테리아성 감염은 *S. 아우레우스* 및 *슈도모나스*(예를 들어, *P. 에어루기노사*)를 포함한다. 일 구현예는 환자에게 *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자에서 다중 박테리아성 감염을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기에서 다중 박테리아성 감염은 *S. 아우레우스* 및 *슈도모나스*(예를 들어, *P. 에어루기노사*)를 포함하고, *S. 아우레우스*는 *슈도모나스*(예를 들어, *P. 에어루기노사*)의 성장을 강화시킨다. 일 구현예에서, *S. 아우레우스* 알파 독신은 *슈도모나스*(예를 들어, *P. 에어루기노사*)의 성장을 강화시킨다. 항-*S. 아우레우스* 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 항-알파 독신 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여는 *슈도모나스*(예를 들어, *P. 에어루기노사*)의 성장을 억제시킬 수 있다. 항-*S. 아우레우스* 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 항-알파 독신 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여는 생존을 증가시킬 수 있다. 항-*S. 아우레우스* 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 항-알파 독신 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여는 사망율을 저하시킬 수 있다.

[0131] 특정 양태는 환자에게 *슈도모나스 에어루기노사* 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자에서 다중 박테리아성 감염을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것

으로, 여기에서 다중 박테리아성 감염은 *P. 에어루기노사* 및 적어도 하나의 다른 박테리아를 포함한다. 일 구현예에는 환자에게 *P. 에어루기노사* 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자에서 다중 박테리아성 감염을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기에서 다중 박테리아성 감염은 *P. 에어루기노사* 및 적어도 하나의 다른 박테리아를 포함하고, *P. 에어루기노사*는 적어도 하나의 다른 박테리아의 성장을 강화시킨다. 항-*P. 에어루기노사* 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, PsI, PcrV, 또는 PsI 및 PcrV에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여는 적어도 하나의 다른 박테리아의 성장을 억제시킬 수 있다. 항-*P. 에어루기노사* 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, PsI, PcrV, 또는 PsI 및 PcrV에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여는 생존을 증가시킬 수 있다. 항-*P. 에어루기노사* 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, PsI, PcrV, 또는 PsI 및 PcrV에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여는 사망율을 저하시킬 수 있다.

[0132] 일 구현예는 환자에게 *P. 에어루기노사* 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자에서 다중 박테리아성 감염을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기에서 다중 박테리아성 감염은 *P. 에어루기노사* 및 *스타필로코쿠스*(예를 들어, *S. 아우레우스*)를 포함한다. 일 구현예는 환자에게 *P. 에어루기노사* 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자에서 다중 박테리아성 감염을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 여기에서 다중 박테리아성 감염은 *P. 에어루기노사* 및 *스타필로코쿠스*(예를 들어, *S. 아우레우스*)를 포함하고, *P. 에어루기노사*는 *스타필로코쿠스*(예를 들어, *S. 아우레우스*)의 성장을 강화시킨다. 항-*P. 에어루기노사* 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, PsI, PcrV, 또는 PsI 및 PcrV에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여는 *스타필로코쿠스*(예를 들어, *S. 아우레우스*)의 성장을 억제시킬 수 있다. 항-*P. 에어루기노사* 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, PsI, PcrV, 또는 PsI 및 PcrV에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여는 생존을 증가시킬 수 있다. 항-*P. 에어루기노사* 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, PsI, PcrV, 또는 PsI 및 PcrV에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편)의 투여는 사망율을 저하시킬 수 있다.

[0133] 특정 양태는 필요로 하는 환자에게 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*)의 성장을 억제시키는 방법에 관한 것으로, 여기에서 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합한다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*)의 성장을 25% 억제시킨다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*)의 성장을 50% 억제시킨다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*)의 성장을 75% 억제시킨다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*)의 성장을 80% 억제시킨다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*)의 성장을 85% 억제시킨다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*)의 성장을 90% 억제시킨다.

[0134] 다중 박테리아성 감염이 있는 환자로부터 얻은 샘플에서 집락 형성 단위(CFU)의 수는 감염의 중증도의 지표를 제공할 수 있다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 환자로부터 얻은 샘플에서 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*) CFU를 적어도 50% 저하시킨다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 환자로부터 얻은 샘플에서 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*) CFU를 적어도 75% 저하시킨다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 환자로부터 얻은 샘플에서 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*) CFU를 적어도 80% 저하시킨다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 환자로부터 얻은 샘플에서 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*) CFU를 적어도 85% 저하시킨다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 환자로부터 얻은 샘플에서 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*) CFU를 적어도 90% 저하시킨다. 특정 양태에서, *스타필로코쿠스 아우레우스* 항원(예를 들어, 알파 독신)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 환자로부터 얻은 샘플에서 슈도모나스(예를 들어, *P. 에어루기노사*) CFU를 적어도 95%

및 PcrV)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여는 환자로부터 얻은 샘플에서 *스타필로코쿠스*(예를 들어, *S. 아우레우스*) CFU를 제거한다.

[0137] 특정 양태에서, 다중 박테리아성 감염은 눈의 감염, 폐 감염, 화상 감염, 창상 감염, 외과적 창상 감염, 피부 감염, 연조직 감염, 혈액 감염, 뼈 감염, 또는 상기 감염의 둘 이상의 조합이다.

[0138] 특정 양태에서, 환자는 급성 폐렴, 화상, 각막 감염, 낭포성 섬유증, 인공호흡기-관련 폐렴, 피부 감염, 창상 감염, 또는 이들의 조합으로 고통받는다.

[0139] 항-박테리아 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어 항-*스타필로코쿠스*, 항-*S. 아우레우스*, 항-알파 독신, 항-*슈도모나스*, 항-*P. 에어루기노사*, 항-PsI, 항-PcrV, 또는 항-PsI 및 PcrV 항체, 또는 이의 항원-결합 단편)을 제조 및 투여하는 방법은 해당 분야의 당업자에게 잘 알려져 있거나 이들에 의해 용이하게 결정된다. 항-박테리아 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 경로는, 예를 들어 경구, 비경구, 흡입에 의하거나 국소적일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 비경구는, 예를 들어, 정맥내, 동맥내, 복막내, 근육내, 또는 피하 투여를 포함한다. 적절한 투여 형태는 주사, 특히 정맥내 또는 동맥내 주사 또는 점적용 용액일 것이다. 그러나, 본원의 교시와 양립 가능한 다른 방법에서, 항-박테리아 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 부정적 세포 집단, 예를 들어 감염의 부위로 직접적으로 전달되어, 이에 의해 질환 조직의 치료제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 항-박테리아 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 눈의 조직, 화상, 또는 폐 조직으로 직접적으로 투여될 수 있다.

[0140] 항-박테리아 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어 항-*스타필로코쿠스*, 항-*S. 아우레우스*, 항-알파 독신, 항-*슈도모나스*, 항-*P. 에어루기노사*, 항-PsI, 항-PcrV, 또는 항-PsI 및 PcrV 항체, 또는 이의 항원-결합 단편)은 다중 박테리아성 감염(예를 들어, *스타필로코쿠스* 및/또는 *슈도모나스* 박테리아를 포함하는 감염)의 생체내 처치를 위해 약제학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 이와 관련하여, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 투여를 용이하게 하고 활성 물질의 안정성을 촉진하도록 제형화되는 것이 인정될 것이다.

[0141] 특정 구현예에서, 항-박테리아 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어 항-*스타필로코쿠스*, 항-*S. 아우레우스*, 항-알파 독신, 항-*슈도모나스*, 항-*P. 에어루기노사*, 항-PsI, 항-PcrV, 또는 항-PsI 및 PcrV 항체, 또는 이의 항원-결합 단편)은 항생제와 같은 다른 항균제와 조합하여 사용될 수 있다. 항생제에는, 예를 들어 베타-락탐 항생제(세팔렉신과 같은), 설파제(코-트리목사졸/트리메토프림-설파메톡사졸과 같은), 테트라사이클린(독시사이클린 및 미노사이클린과 같은), 클린다마이신, 반코마이신, 리네졸리드, 답토마이신, 테이코플란인, 퀴누프리스틴/달포프리스틴(시너지드(synergid)), 타이제사이클린, 시프로플록사신, 메로페넴, 토브라마이신, 및 아스트레오남이 포함된다. 특정 구현예에서, 항생제는 시프로플록사신이다.

[0142] 실시예

[0143] 실시예 1: *스타필로코쿠스 아우레우스*는 *슈도모나스 에어루기노사* 감염을 강화시킨다

[0144] 마우스를 *슈도모나스 에어루기노사* 균주 6077 또는 *스타필로코쿠스 아우레우스* 균주 SF8300 중 하나로 접종하고 이들의 생존을 평가하였다. 마우스(n=10)를 3% 이소플루란/O₂로 간단히 마취시키고, 50 μ L의 박테리아(다양한 농도로)를 비공의 끝에 넣었다. 사망율은 7 일 동안 모니터링하였다. 도 1a에 나타난 바와 같이, 7.5e4 집락 형성 단위(CFU)의 *P. 에어루기노사*로 처치한 모든 마우스는 7 일 기간이 지나도 생존하였지만, 8.00e5 CFU로 처리한 마우스는 생존하지 못하였다. 또한, 1.25e8 CFU *S. 아우레우스*로 처치한 모든 마우스는 7 일 기간이 지나도 생존하였지만, 2.25e8 또는 3.25e8 CFU *S. 아우레우스* 중 하나로 처치한 마우스는 생존하지 못하였다(도 1b).

[0145] 공동-감염 동력학 연구를 위해, 마우스를 *P. 에어루기노사* 및 *S. 아우레우스*의 혼합물로 마우스당 5.5e7 CFU의 *S. 아우레우스* 및 마우스당 1.1e5 CFU의 *P. 에어루기노사*의 최종 농도로 접종하였다. 사망율은 7 일 동안 모니터링하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, 이들 용량은 개별 투여시 치사량의 상당히 아래였다. 따라서, *P. 에어루기노사* 또는 *S. 아우레우스* 중 하나로 처치한 마우스의 다수는 생존하였다(도 2a). 그러나, 조합으로 처치한 마우스는 어느 것도 생존하지 못하였다(도 2a).

[0146] 마우스에서 *P. 에어루기노사* 및 *S. 아우레우스* 집락화를 또한 조사하였다. 이들 실험에서, 마우스를 위에 기술한 바와 같이 *P. 에어루기노사* 및 *S. 아우레우스*의 조합으로 접종하고, 군 당 5 마리 마우스를 다양한 시간에 안락사시켰다. 이들의 폐를 제거하고, 1 mL 인산염 완충 식염수(PBS)에서 균질화한 다음, 분액을 *S. 아우레우스*의 정량화를 위해 만니톨-염 한천에, 또는 *P. 에어루기노사* 정량화를 위해 슈도모나스 분리 한천에 도말하였다. *P. 에어루기노사*의 수준은 *P. 에어루기노사*만을 접종한 마우스보다 *P. 에어루기노사* 및 *S. 아우레우스* 둘 다로

접종한 마우스에서 유의성 있게 더 높았다(도 2b). 또한, *P. 에어루기노사*의 수준은 접종-후 24 시간 및 36 시간 둘 다에서 *P. 에어루기노사*만을 접종한 마우스보다 *P. 에어루기노사* 및 *S. 아우레우스* 둘 다로 접종한 마우스에서 유의성 있게 더 높았다(도 3). 추가의 실험에서, 6.1×10^7 CFU *S. 아우레우스* 및/또는 1.3×10^5 CFU *P. 에어루기노사*로 접종한 마우스에서 집락화도 검사하였다. 이들 실험에서, *S. 아우레우스*의 수준은 접종-후 48 시간에 *S. 아우레우스*만을 접종한 마우스보다 *P. 에어루기노사* 및 *S. 아우레우스* 둘 다로 접종한 마우스에서 유의성 있게 더 높았다(도 4).

[0147] 이들 데이터는 *S. 아우레우스*가 *P. 에어루기노사*의 성장을 강화시키는 것을 입증한다. 또한, 이들 데이터는 정상적으로 아-치사(sub-lethal) 공격 용량의 *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 조합이 폐 감염 모델에서 치사율을 증가시키는 것을 보여준다. 폐 공동-감염 모델에서 *P. 에어루기노사* 및 *S. 아우레우스* 공격 용량의 적정의 요약을 아래 나타내는데, 여기에서 비강내 공격은 *P. 에어루기노사* 균주: 6077(exoU) : LD100 = $\sim 1 \times 10^6$ 및 *S. 아우레우스* 균주: SF8300 (cMRSA) : LD100 = $\sim 2 \times 10^8$ 을 포함하였다.

<i>P. 에어루기노사</i> 공격 (CFU/마우스)	<i>S. 아우레우스</i> 공격 (CFU/마우스)	생존 (7 일)
1×10^5	0	100%
0	5×10^7	80-100%
1×10^5	5×10^7	0-10%
1×10^5	2.5×10^7	40%
1×10^4	5×10^7	100%
1×10^3	5×10^7	100%
1×10^2	5×10^7	100%

[0148]

[0149] 실시예 2: *S. 아우레우스* 알파 독신은 *P. 에어루기노사* 감염을 강화시킨다

[0150] *S. 아우레우스*가 *P. 에어루기노사* 성장을 강화시키는 데 *S. 아우레우스* 알파 독신이 필수적인지를 결정하기 위해, 알파 독신(알파-해몰리신(hla))으로도 알려짐을 코딩하는 유전자에서 결실을 포함하는 *S. 아우레우스* 균주로 실험을 수행하였다. 이들 실험에서, 마우스를 야생형(WT) 또는 돌연변이(Δhla) *S. 아우레우스* 단독(단일 감염) 또는 *P. 에어루기노사*와의 조합(혼합 감염) 중 하나로 접종하였다. 다음에, *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사*의 수준을 접종 후 24 시간 및 36 시간에 측정하였다. *S. 아우레우스* 수준은 야생형 *S. 아우레우스* 보다 알파 독신이 결여된 *S. 아우레우스*(Δhla) 접종을 받은 마우스에서 더 낮았다. 또한, *P. 에어루기노사* 수준은 야생형 *S. 아우레우스* 보다 알파 독신이 결여된 *S. 아우레우스*(Δhla) 접종을 받은 마우스에서 더 낮았다.

[0151] 마우스의 생존에 대한 야생형 *S. 아우레우스* 알파 독신의 효과를 또한 평가하였다. 마우스를 1×10^8 CFU 야생형 *S. 아우레우스*, 1×10^8 CFU 알파 독신 결여 *S. 아우레우스*, 1×10^5 CFU *P. 에어루기노사*, 또는 이의 조합으로 접종하였다. 도 5에 나타난 바와 같이, 야생형 *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 둘 다를 받은 마우스는 어느 것도 생존하지 못하였다. 반면, *P. 에어루기노사* 또는 알파 독신 결여 *S. 아우레우스* 중 하나를 받은 마우스는 모두 생존하였다(도 5). 현저하게, *P. 에어루기노사*와 조합된 야생형 *S. 아우레우스*를 받은 마우스보다 *P. 에어루기노사*와 조합된 알파 독신 결여 *S. 아우레우스*를 받은 마우스의 더 많은 수가 생존하였다(도 5).

[0152] *S. 아우레우스* 알파 독신이 *P. 에어루기노사*의 성장을 강화시키기에 충분한지를 결정하기 위해, 마우스를 1×10^5 CFU *P. 에어루기노사*, $0.1 \mu\text{g}$ 알파 독신, 또는 이의 조합으로 접종하였다. *P. 에어루기노사* 단독 또는 알파 독신으로 접종된 마우스는 생존하였지만, 조합으로 접종된 많은 마우스는 그렇지 못하였다(도 6a). 따라서, 천연의 알파 독신은 *P. 에어루기노사*와 조합시 사망율을 증진시킨다. 접종 24 시간 전에 항-알파 독신 항체인 LC10의 투여는 이 효과를 역전시키기에 충분하였다. LC10을 받은 후 *P. 에어루기노사* 및 알파 독신의 조합을 받은 마우스는 생존하였다(도 6a).

[0153] 추가의 실험은 열-사멸된 *S. 아우레우스*가 *P. 에어루기노사*의 성장을 강화시킬 수 없었다는 것을 보여주었다. 열-사멸된 *S. 아우레우스*로부터 얻은 상등액 또는 세포 펠렛 중 하나와 조합된 1×10^5 CFU *P. 에어루기노사*로 접종된 마우스는 생존하였다(도 6b).

- [0154] 처치 받은 마우스에서 *P. 에어루기노사* 수준의 분석은 유사한 결과를 나타내었다. 특히 $1e5$ CFU *P. 에어루기노사* 단독으로 접종된 마우스는 낮은 수준의 *P. 에어루기노사* 성장을 보여주었다(도 7). 그러나, $1e8$ CFU *S. 아우레우스*, $1e8$ CFU 알파 독신 결여 *S. 아우레우스*, 또는 0.1 mg 알파 독신 중 어느 하나와의 공동-접종은 *P. 에어루기노사*를 증가시켰다(도 7). 0.1 mg 알파 독신과 함께 15 mg/kg LC10의 투여는 *P. 에어루기노사*의 증가를 방지하였다(도 7).
- [0155] 이들 데이터는 *S. 아우레우스*의 알파 독신이 *P. 에어루기노사*의 성장을 강화시키는 *S. 아우레우스*의 능력에 중요하고 *P. 에어루기노사*의 성장을 강화시키는 데 충분한 것을 나타낸다. 또한, 항-*S. 아우레우스* 알파 독신 항체는 알파 독신-중개의 *P. 에어루기노사* 성장을 억제한다.
- [0156] 실시예 3: 항-알파 독신과 항-*P. 에어루기노사* 항체의 조합은 *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 다중미생물성 감염 모델에서 생존을 촉진한다
- [0157] 항체가 *P. 에어루기노사* 및 *S. 아우레우스*로 공동-접종된 마우스의 생존을 증가시킬 수 있는지를 결정하기 위하여, 마우스에 15 mg/kg LC10(항-*S. 아우레우스* 알파 독신 항체)을 1 mg/kg MEDI3902(*P. 에어루기노사* Ps1 및 PcrV에 결합하는 이중특이적 항체), 또는 15 mg/kg 이소형 대조 항체(R347)와 조합하여 투여하였다. 항체를 $1e5$ CFU *P. 에어루기노사* 및/또는 $1e8$ CFU *S. 아우레우스*로 접종 24 시간 전에 투여하였다. *S. 아우레우스* 또는 *P. 에어루기노사*만을 접종한 마우스는 생존하였다(도 8). 그러나, *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 둘 다를 접종한 마우스는 대조 항체를 받을 때 생존하지 못하였다(도 8). LC10 및 MEDI3902 항체의 투여는 *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 둘 다를 받은 마우스를 구할 수 있었다(도 8).
- [0158] 접종에서 *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사*의 양을 변경한 유사한 실험을 수행하였다. 접종은 $5e7$ CFU *S. 아우레우스* 및 $1.1e5$ CFU *P. 에어루기노사*를 포함하였다. LC10 및 MEDI3902 항체의 조합은 대조 항체(R347)와 비교하여 7 일에 걸쳐 마우스의 생존을 극적으로 증가시켰다.
- [0159] 보호성 항-*S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 항체의 투여 시기 선택의 중요성을 평가하기 위해, 마우스에 15 mg/kg LC10 및 1 mg/kg MEDI3902 또는 15 mg/kg R347을 3 가지 상이한 시기: 접종 48-시간 전, 접종 24-시간 전, 또는 접종 1 시간 후에 투여하였다. 모든 마우스를 $5e7 - 1e8$ CFU *S. 아우레우스* 및 $5e4$ CFU *P. 에어루기노사*로 접종하였다. 시험된 임의의 3 가지 시기에서의 투여는 대조 항체의 투여와 비교하여 7 일에 걸쳐 마우스의 생존을 증가시키기에 충분하였다(도 9).
- [0160] 이들 데이터는 항-*S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 항체의 조합이 혼합된 *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 집락에 의한 감염을 방지하는 것을 나타낸다.
- [0161] 실시예 4: 항-알파 독신 항체는 *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 공동-감염 모델에서 *P. 에어루기노사*의 성장을 억제시키기에 충분하다
- [0162] *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사*의 혼합된 집락의 성장에 대한 개별 항체의 효과를 검사하기 위해, 마우스에 (i) 15 mg/kg LC10 및 1 mg/kg MEDI3902의 조합, (ii) 15 mg/kg LC10, (iii) 1 mg/kg MEDI3902, 또는 (iv) 15 mg/kg 대조 항체(R347) 중 하나를 투여하였다. 항체는 마우스를 $5e7$ CFU *S. 아우레우스* 및 $1e5$ CFU *P. 에어루기노사*로 접종하기 24 시간 전에 투여하였다. 폐를 감염 24 시간 후에 수확하고, *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 성장을 평가하기 위한 선택적 한천에 균질물을 도말하였다. 놀랍게도, 항-*S. 아우레우스* 알파 독신 항체의 투여는 *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 둘 다의 성장을 감소시켰으며, 항-*P. 에어루기노사* 항체의 투여는 *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 둘 다의 성장을 감소시켰다(도 10).
- [0163] 이들 데이터는 항-*S. 아우레우스* 알파 독신 항체가 *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 둘 다를 포함하는 혼합된 집락에서 *P. 에어루기노사*의 성장을 억제시킬 수 있음을 보여준다. 또한, 항-*P. 에어루기노사* 항체는 *S. 아우레우스* 및 *P. 에어루기노사* 공동-감염 모델에서 *S. 아우레우스* CFU를 감소시킨다.
- [0164] 실시예 5: *P. 에어루기노사*의 증식 및 전신적 전파는 기도 장벽 온전성의 AT 의존성 손실과 관련된다
- [0165] 상피 세포 표면에서 AT의 그 수용체 ADAM10에 대한 결합은 접합 단백질의 재편성 및 세포 용해에 기인한 관 누출을 야기한다(Bubeck Nat Med ADAM10 gp junction). 상피 괴사는 *S. 아우레우스*로 감염 또는 AT로 처치 받은 마우스로부터의 폐 절편에서 관찰되었다. 또한, 기도 헤모글로빈의 증가가 AT 또는 *S. 아우레우스* 감염된 마우스에서 관찰되어, 적혈구의 존재를 나타낸다. 따라서, 본 발명자들은 AT가 상피 장벽의 교란에 의해 그람-음성 전파를 촉진시킬 수 있다는 가설을 세웠다. *S. 아우레우스* 또는 정제된 AT 중 하나의 혼합-감염에서, 비장은 *P. 에어루기노사* 단독으로 감염된 동물과 비교하여 유의성 있게 더 많은 수의 *P. 에어루기노사*를 포함하였다(도

11a). 단일 또는 공동-감염된 마우스 군에서 마우스 비장에서 *S. 아우레우스* 박테리아 부담에는 차이가 없었다(도 11b). LC10 예방은 24 및 48 시간에 말초 기관으로부터 회수된 *P. 에어루기노사*의 수를 유의성 있게 저하시켰다(도 11c). 이들 데이터는 AT가 혼합 감염 중 *P. 에어루기노사*의 전신적 전파를 촉진하는 것을 나타낸다.

[0166] 실시예 6: *S. 아우레우스* AT는 다양한 그람-음성 박테리아 감염을 강화시킨다

[0167] AT의 효과가 *P. 에어루기노사*에 특이적인지, 또는 다른 그람-음성 유기체와 SA 공동-감염 중에 관찰될 수 있을지를 결정하기 위해, *K. 뉴모니아에* 또는 *A. 바우마니* 중 하나와 SA 공동-감염을 수행하였다. 아-치사(sub-lethal) IN 공격 용량의 5e1 CFU/마우스 *K. 뉴모니아에* 또는 1e6 CFU/마우스 *A. 바우마니*(각각 1/20 및 1/10 LD100)는 5e7 CFU/마우스 *S. 아우레우스*와 함께, 그람-음성 단일 감염과 비교하여 90 내지 100% 치사를 야기하였고 폐 및 말초 조직에서 그람-음성 박테리아 부담을 증가시켰다(도 12b, 12c, 12e, 12f). Pa의 결과와 유사하게, LC10 예방 및 Δhla 와의 공동-감염은 치사를 방지하고 그람-음성 박테리아 부담을 감소시켜, AT가 또한 이들 병원균과의 공동-감염의 강화에 핵심 역할을 하는 것을 제시한다. 이 가설과 일치하여, Kp 또는 Ab 중 하나와 함께 아-치사 AT 용량의 공동-투여는 그람-음성 병원균의 성장을 강화시키고 치명적 감염을 유도하기에 충분하였다. 이들 데이터는 *S. 아우레우스* AT 발현이 광범위한 그람-음성 기회성 박테리아 병원균의 호흡기 감염을 강화시키는 것을 보여준다.

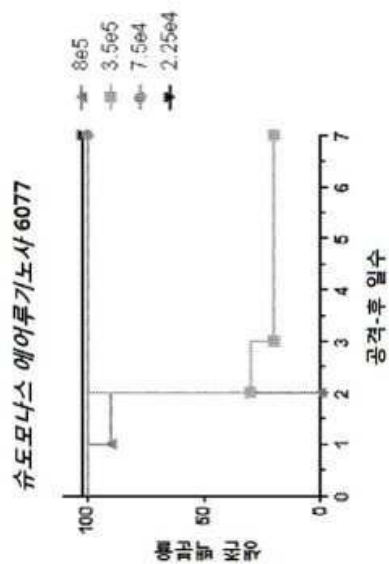
[0168] 해당 분야의 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 본원에 기술된 개시의 특정 양태의 많은 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 다음 청구범위에 포함되도록 의도된다.

[0169] 다양한 공보가 본원에 인용되는데, 이의 개시는 전체로서 참조로 도입된다.

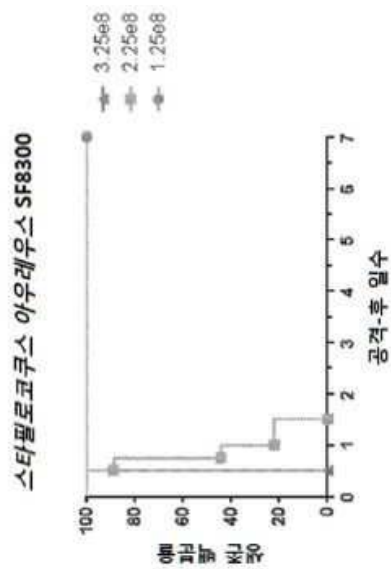
[0170] 전술한 발명이 명확한 이해의 목적을 위해 예시 및 실시예의 형태로 어느 정도 구체적으로 기술되었지만, 첨부된 청구범위의 범주 내에서 특정 변화 및 변경이 실행될 수 있음이 자명할 것이다.

도면

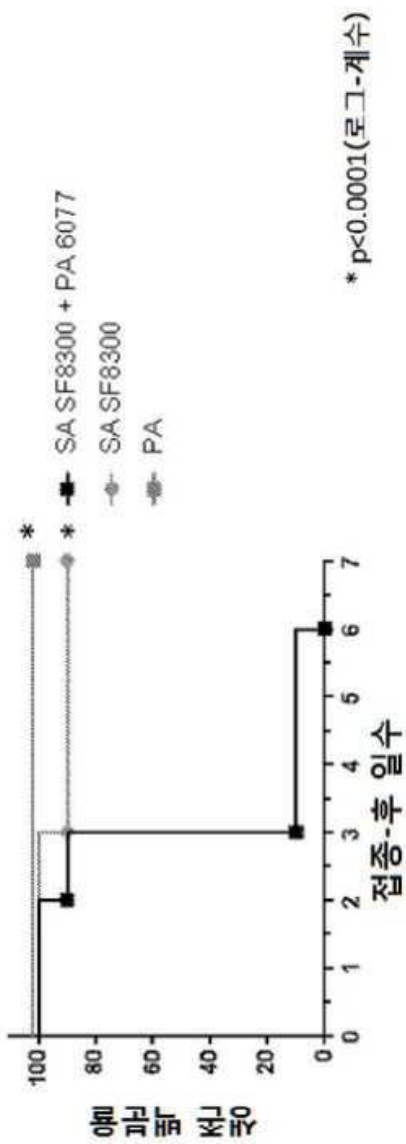
도면1a



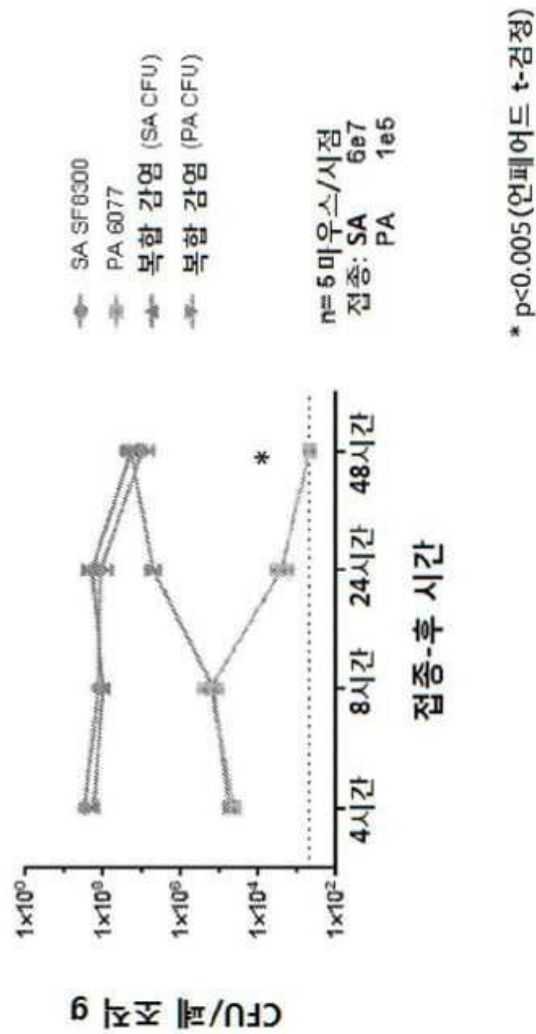
도면1b



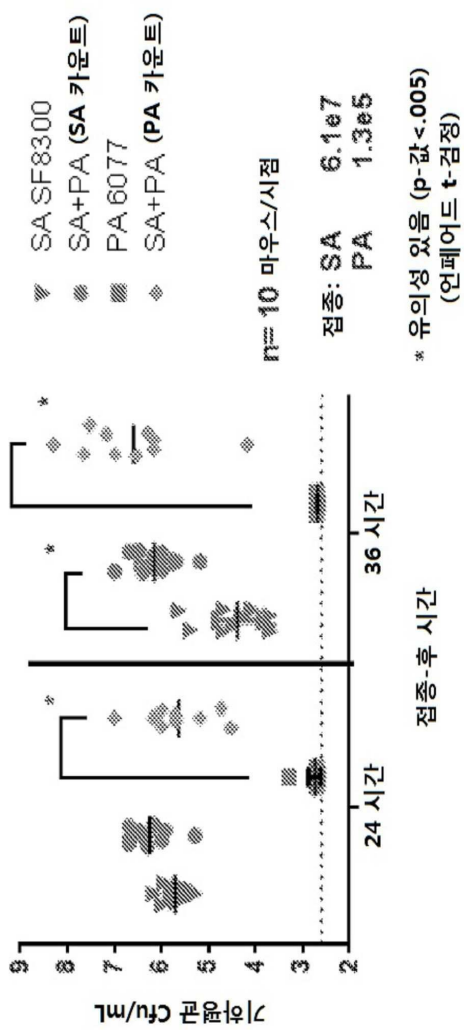
도면2a



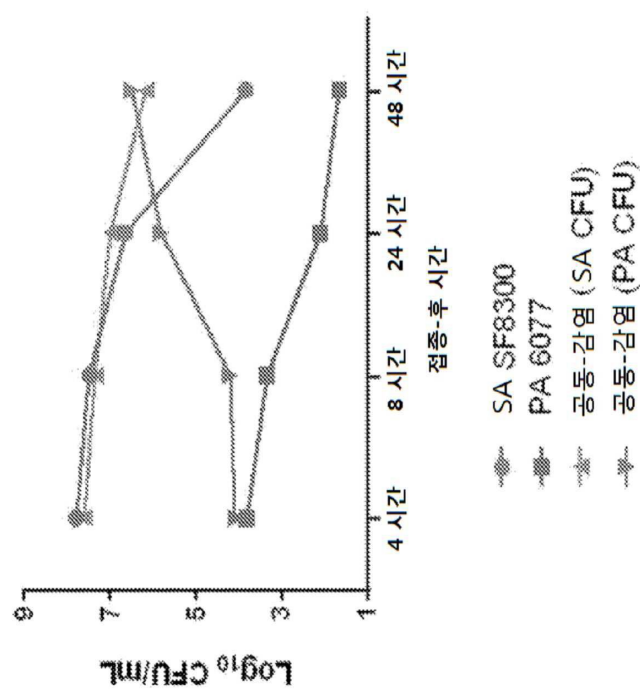
도면2b



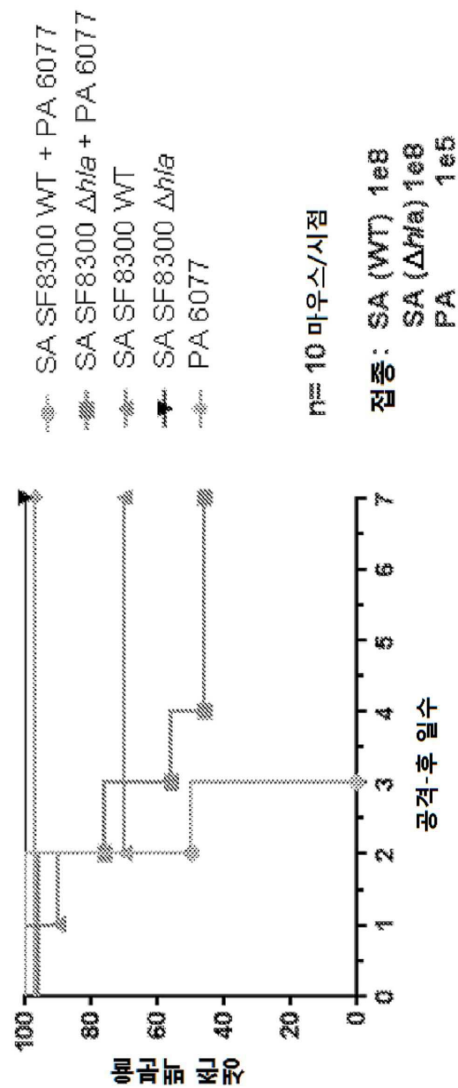
도면3



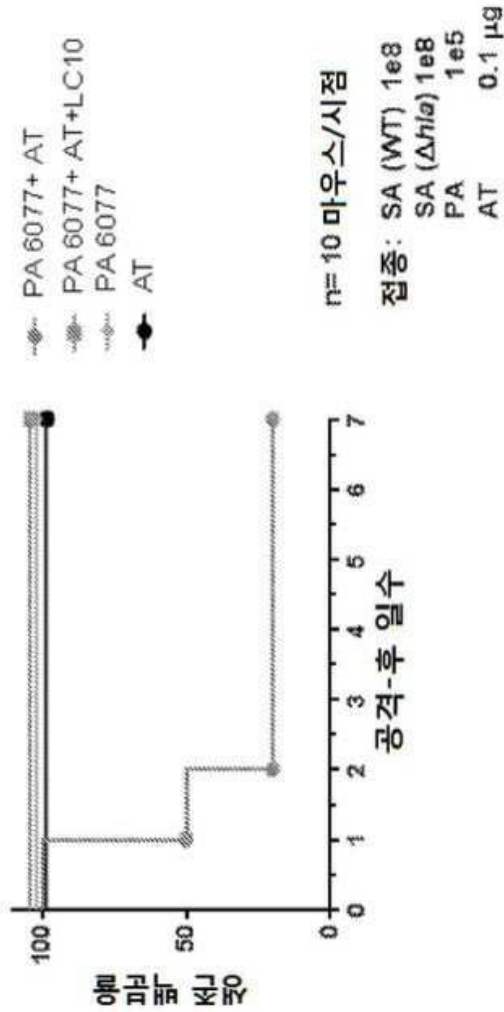
도면4



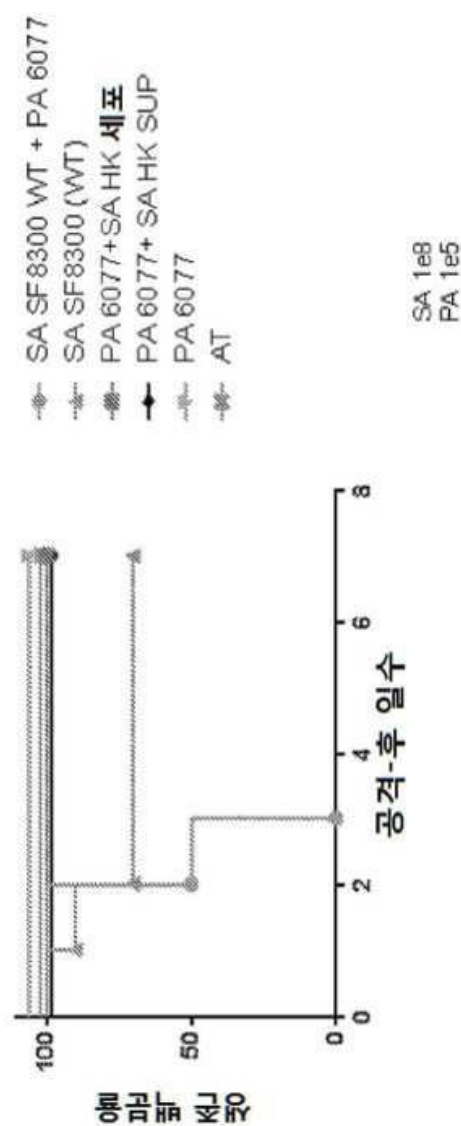
도면5



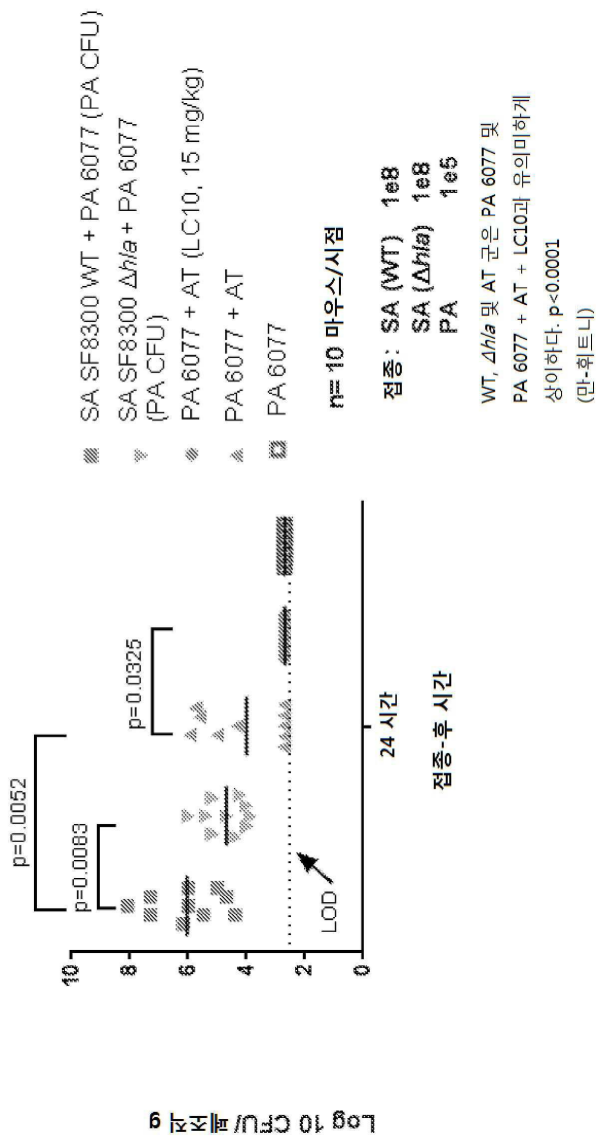
도면6a



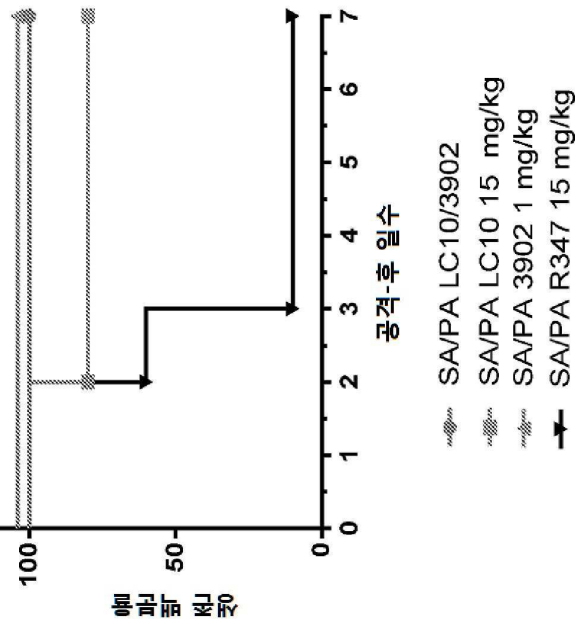
도면6b



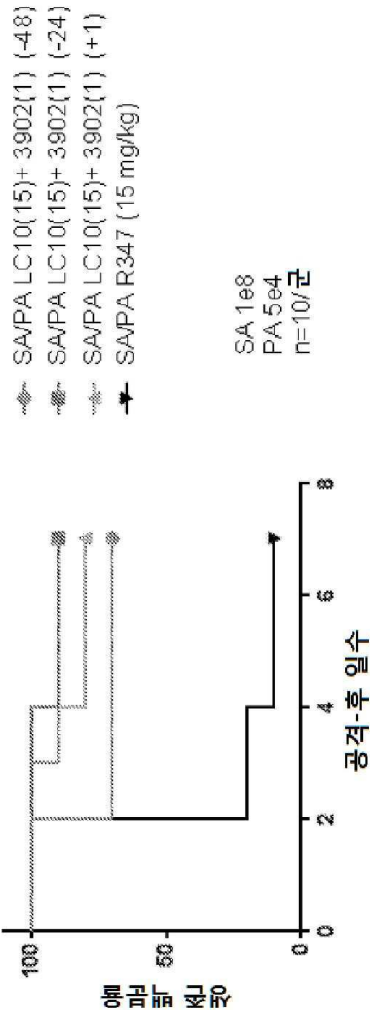
도면7



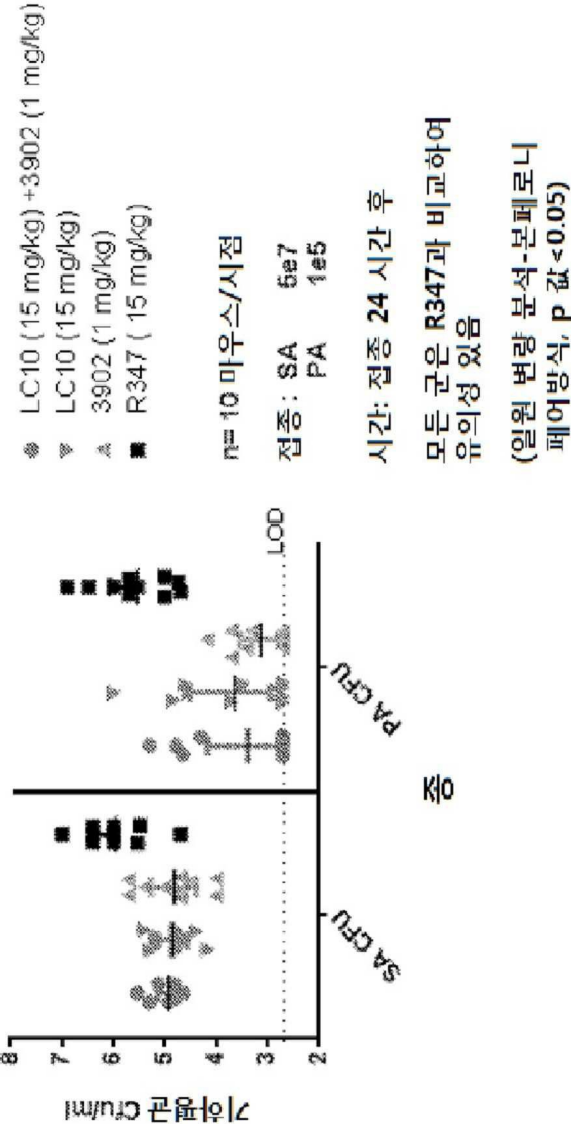
도면8



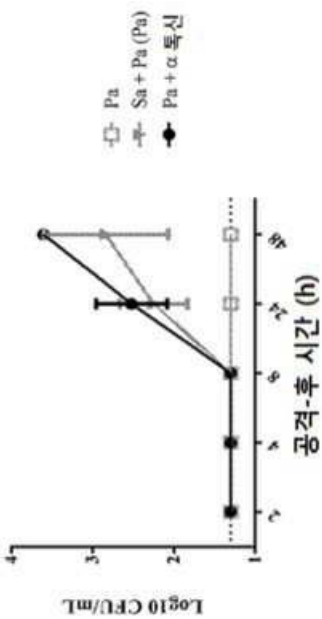
도면9



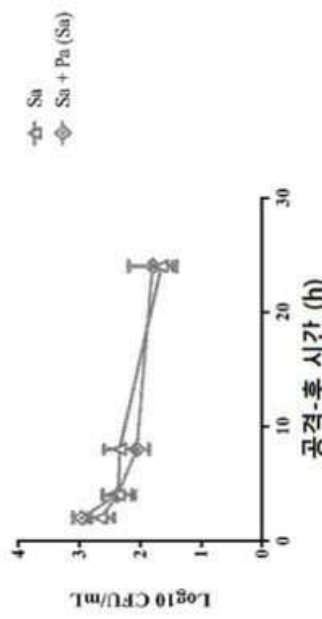
도면10



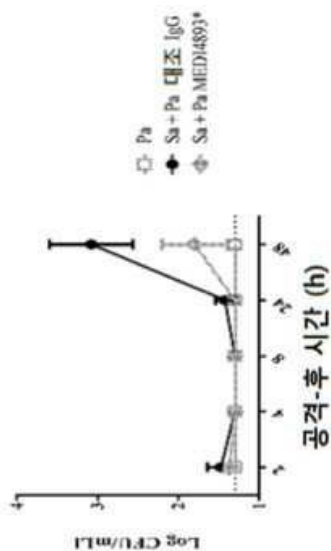
도면11a



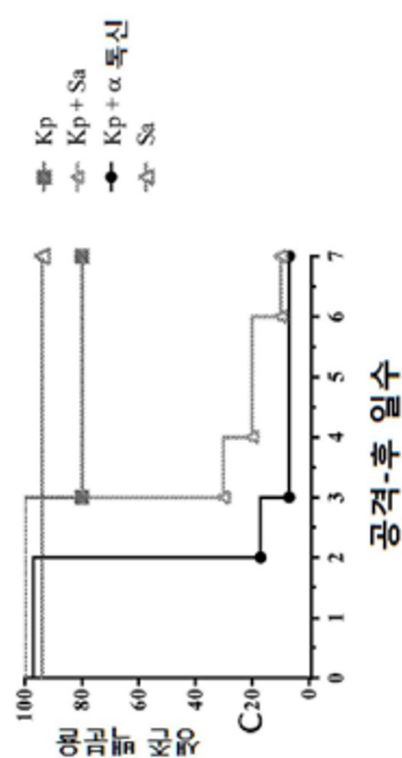
도면11b



도면11c

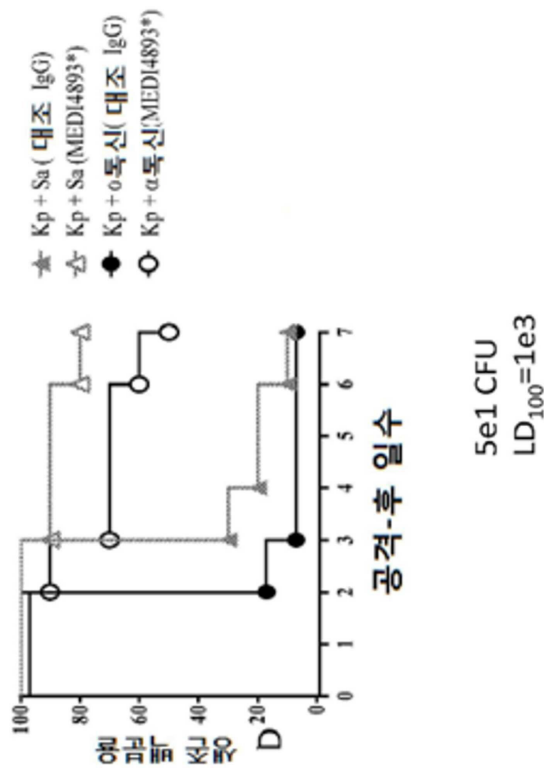


도면12a

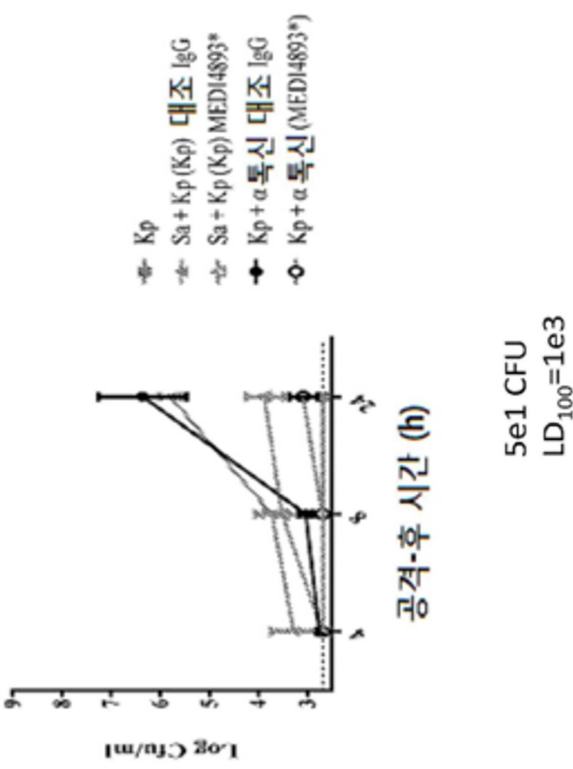


5e1 CFU
LD₁₀₀=1e3

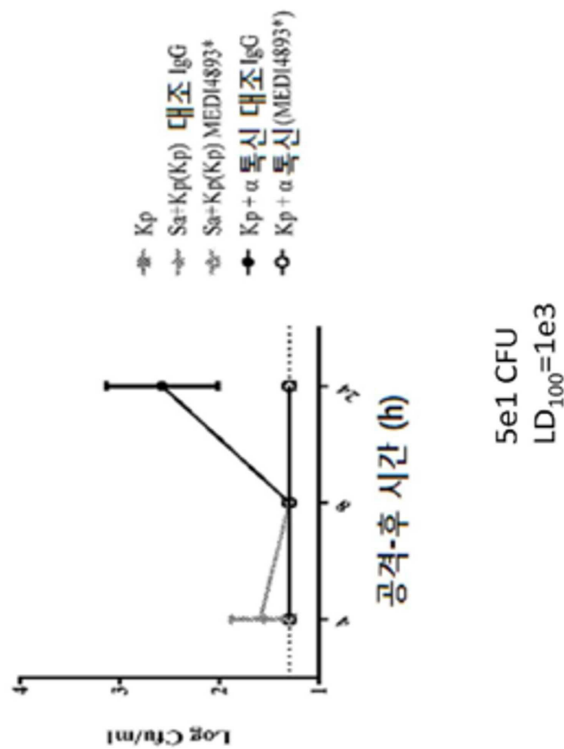
도면12b



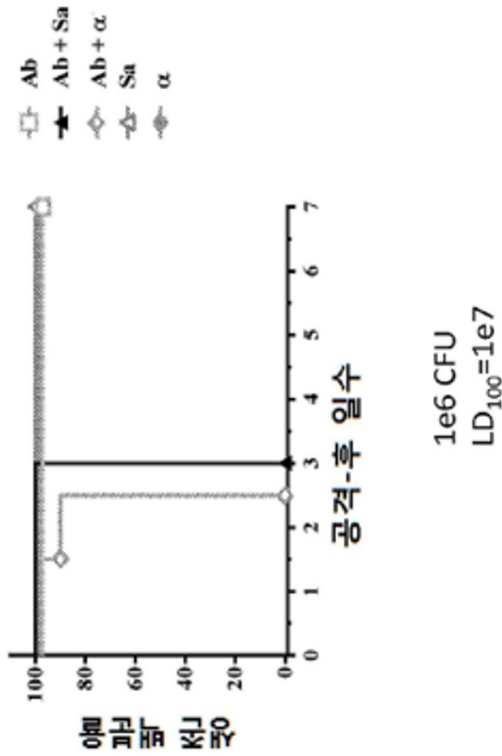
도면12c



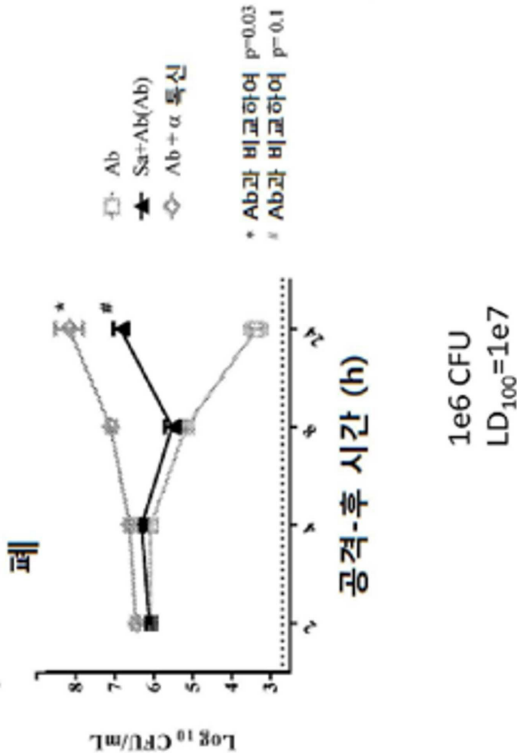
도면12d



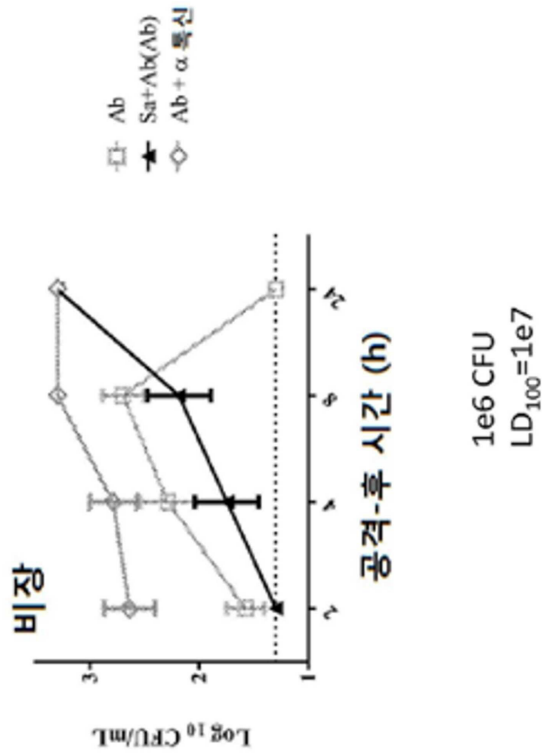
도면12e



도면12f



도면12g



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MEDIMMUNE, LLC

<120> TREATMENT OF POLYBACTERIAL INFECTIONS

<130> ATOX-510W01

<140> To Be Assigned

<141> Herewith

<160> 101

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 2

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 3

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr

1 5

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 5

Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 6

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 7

Ser Tyr Asp Met His

1 5

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 8

Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 9

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 9

Asp Asn Tyr Ser Ser Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 10

Arg Tyr Asp Met His

1 5

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 11

Val Ile Gly Thr Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 12

Asp Arg Tyr Ser Ser Ser Asn His Tyr Asn Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 13

Ser Tyr Ala Met Thr

1 5

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 14

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

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 15

Asp Gly Arg Gln Val Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 16

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 16

Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 17

Val Ile Asp Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 18

Asp Arg Tyr Ser Gly Asn Phe His Tyr Asn Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 19

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 20

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Asn Tyr Ser Ser Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 21

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 22

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 22

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

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

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Thr Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Ser Ser Asn His Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 23

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 23

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

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

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

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

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

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 24

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 24

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

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

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

Ser Val Ile Gly Thr Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Ser Ser Asn His Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 26

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Gly Arg Gln Val Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 27

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 28

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 28

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

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

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

Ser Val Ile Asp Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Arg Tyr Ser Gly Asn Phe His Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 29

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

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

65	70	75	80
Gln	Met	Asn	Ser
Leu	Arg	Ala	Gly
Asp	Thr	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys	Ala
85	90	95	
Arg	Asp	Arg	Tyr
Ser	Pro	Thr	Gly
His	Tyr	Met	Gly
Met	Asp	Val	Trp
100	105	110	
Gly	Gln	Gly	Thr
Thr	Val	Thr	Val
Ser	Ser		
115	120		

<210> 30

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 30

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

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

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

<210> 31

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 31

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

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

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

115 120

<210> 32

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Trp Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 33

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 33

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

1 5 10 15

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 34

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 34

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

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 35

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20

25

30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85

90

95

Arg Asp Asn Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 36

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 36

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

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

<210> 37

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 37

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

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
Arg Asp Asn Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 38

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

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

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 39

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 39

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

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

65	70	75	80
Gln	Met	Asn	Ser
Leu	Arg	Ala	Gly
Asp	Thr	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys	Ala
85	90	95	
Arg	Asp	Arg	Tyr
Ser	Pro	Thr	Gly
His	Tyr	Met	Gly
Met	Ser	Leu	Trp
100	105	110	
Gly	Gln	Gly	Thr
Thr	Val	Thr	Val
Ser	Ser		
115	120		

<210> 40

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 40

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

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

<210> 41

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 41

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

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

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

<210> 42

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 43

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Asn Tyr Ser Ser Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 44

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 45

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 46

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 47

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 47

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

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

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

<210> 48

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 49

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Ser Gly Ile Gly Thr Arg Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 50

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 50

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

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

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

Ser Gly Ile Gly Thr Arg Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Lys Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 51
 <211> 106
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 51
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

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

<210> 52
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 52
 Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Trp Thr

1 5

<210> 53

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 53

Asp Arg Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 54

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 54

Asp Arg Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Ser Leu

1 5 10

<210> 55

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 55

Asp Asn Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 56

Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr

1 5

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 57

Ser His Asp Met His

1 5

<210> 58

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 58

Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 59

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 59

Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 60

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 60

Asp Asn Tyr Ser Pro Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 61

Lys Ala Ser Ser Leu Lys Ser

1 5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 62

Gln Gln Tyr Glu Ser Tyr Trp Thr

1 5

<210> 63

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 63

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

1 5 10 15

<210> 64

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 64

Asp Lys Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<

210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 65

Lys Ala Ser Ser Leu Val Lys

1 5

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 66

Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Met Gly Met Ser Leu

1 5 10

<210> 67

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 67

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

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

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

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

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

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 68

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

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

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

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

305 310 315 320
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365

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

 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Pro Gly Lys
 450
 <210> 69
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 69
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu
 210
 <210> 70
 <211> 293
 <212> PRT
 <213> Staphylococcus aureus
 <400> 70
 Ala Asp Ser Asp Ile Asn Ile Lys Thr Gly Thr Thr Asp Ile Gly Ser
 1 5 10 15
 Asn Thr Thr Val Lys Thr Gly Asp Leu Val Thr Tyr Asp Lys Glu Asn
 20 25 30
 Gly Met His Lys Lys Val Phe Tyr Ser Phe Ile Asp Asp Lys Asn His

35 40 45
 Asn Lys Lys Leu Leu Val Ile Arg Thr Lys Gly Thr Ile Ala Gly Gln

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

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

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

 245 250 255
 Gln Leu His Trp Thr Ser Thr Asn Trp Lys Gly Thr Asn Thr Lys Asp
 260 265 270
 Lys Trp Thr Asp Arg Ser Ser Glu Arg Tyr Lys Ile Asp Trp Glu Lys
 275 280 285

Glu Glu Met Thr Asn

290

<210> 71

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> WapR-004 VH

<400> 71

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

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

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

115

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> WapR-004 & WarR-004RAD VL

<400> 72

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

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

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> WapR-004 & WapR-004RAD VHCDR1

<400> 73

Pro Tyr Tyr Trp Thr

1 5

<210> 74

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><

223> WapR-004 & WapR-004RAD VHCDR2

<400> 74

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

1 5 10 15

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> WapR-004 VHCDR3

<400> 75

Gly Asp Trp Asp Leu Leu His Ala Leu Asp Ile

1 5 10

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> WapR-004 & WapR-004RAD VLCDR1

<400> 76

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser His Leu Asn

1 5 10

<210> 77

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> WapR-004 & WapR-004RAD VLCDR2

<400> 77

Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 78

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> WapR-004 & WapR-004RAD VLCDR3

<400> 78

Tyr Ser Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 79

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> WapR-004RAD VH

<400> 79

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

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

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

115

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> WapR-004RAD VHCDR3

<400> 80

Ala Asp Trp Asp Leu Leu His Ala Leu Asp Ile

1 5 10

<210> 81

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> V2L2 VH

<400> 81

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 82

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> V2L2 VL

<400> 82

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 83

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> V2L2 VHCDR1

<400> 83

Ser Tyr Ala Met Asn

1

5

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> V2L2 VHCDR2

<400> 84

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

1

5

10

15

Gly

<210> 85

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> V2L2 VHCDR3

<400> 85

Glu Glu Phe Leu Pro Gly Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1

5

10

15

<210> 86

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> V2L2 VLCDR1

<400> 86

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> V2LC VLCDR2

<400> 87

Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> V2L2 VLCDR3

<400> 88

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 89

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W4-RAD scFv sequence in BS3 vector

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Val Ala Gly Gly Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg

35 40 45

Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Leu Ile Gly Tyr Ile His Ser Ser

50 55 60

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

Gly Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu His Val Ser Ser Val Thr
85 90 95

Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Asp Trp Asp Leu
100 105 110

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

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

Tyr Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

245 250 255

<210> 90

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W4-RAD scFv-V2L2 VH sequences in Bs2 vector

 $\langle 400 \rangle$ 90

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Asn Val Ala Gly Gly Ser Ile Ser Pro Tyr
20 25 30

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

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

Ser Arg Val Thr Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

His Val Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Asp Trp Asp Leu Leu His Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser His Leu Asn Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn
180 185 190

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly
225 230 235 240

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

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

260 265 270
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 275 280 285

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

Ala Lys Glu Glu Phe Leu Pro Gly Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 355 360 365
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 370 375 380

<210> 91

<211> 292

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> W4-RAD scFv in Bs4 vector

<400> 91

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

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

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Asp Trp Asp Leu Leu His Ala Leu Asp

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

275 280 285

Pro Glu Leu Leu

290

<210> 92

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Bs4-V2L2-C2 light

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 93

<211> 720

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Bs4-V2L2-C2 heavy

<400> 93

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

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

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Ala Ile Thr Ile Ser Gly Ile Thr Ala Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Glu Glu Phe Leu Pro Gly Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

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

130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
225 230 235 240
Leu Leu Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser
245 250 255
Leu Thr Cys Asn Val Ala Gly Gly Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Trp Thr
260 265 270
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Leu Ile Gly Tyr Ile
275 280 285
His Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
290 295 300
Thr Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu His Val Ser
305 310 315 320
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Asp
325 330 335
Trp Asp Leu Leu His Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
340 345 350
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
355 360 365
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
370 375 380
Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
385 390 395 400
Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser His Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
405 410 415
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser
420 425 430
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
435 440 445
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

450 455 460
 Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
 465 470 475 480
 Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr
 485 490 495
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 500 505 510
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

 515 520 525
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 530 535 540
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 545 550 555 560
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 565 570 575
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

 580 585 590
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 595 600 605
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 610 615 620
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 625 630 635 640
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

 645 650 655
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 660 665 670
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 675 680 685
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 690 695 700

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

705 710 715 720

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Ps10096-Germline VHCDR3

<400> 94

Ala Asp Trp Asp Arg Leu Arg Ala Leu Asp Ile

1 5 10

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Ps10096-Germline VLCDR3

<400> 95

Gln Gln Ser Thr Gly Ala Trp Asn Trp

1 5

<210> 96

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220><

223> Ps10096-Germline VH

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(44)

<223> Xaa is Gly or Cys

<400> 96

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Pro Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ala Asp Trp Asp Arg Leu Arg Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 97

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Psl0096-Germline VL

<220><221> misc_feature

<222> (100)..(100)

<223> Xaa can be Gly or Cys

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr Gly Ala Trp Asn

85 90 95

Trp Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 98

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> V2L2-MD VH

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Glu Glu Phe Leu Pro Gly Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 99

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> V2L2-MD VL

<400> 99

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

1 5 10 15

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

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 100

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Bs4-GLO LC

<400> 100

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

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

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

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

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

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

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

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

115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 101

<211> 720

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Bs4-GLO HC

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Ala Ile Thr Met Ser Gly Ile Thr Ala Tyr Tyr Thr Asp Asp Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95	
Ala Lys Glu Glu Phe Leu Pro Gly Thr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp			
100	105	110	
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys			
115	120	125	
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly			
130	135	140	
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro			
145	150	155	160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr			
165	170	175	
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val			
180	185	190	
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn			
195	200	205	
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro			
210	215	220	
Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln			
225	230	235	240
Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser			
245	250	255	
Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Pro Tyr Tyr Trp Thr			
260	265	270	
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Leu Ile Gly Tyr Ile			
275	280	285	
His Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val			
290	295	300	
Thr Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser			
305	310	315	320
Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Asp			
325	330	335	

Trp Asp Arg Leu Arg Ala Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val

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

405 410 415
 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 420 425 430
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 435 440 445
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 450 455 460
 Gln Gln Ser Thr Gly Ala Trp Asn Trp Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val

465 470 475 480
 Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr
 485 490 495
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 500 505 510
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 515 520 525
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

530 535 540
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 545 550 555 560
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 565 570 575
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

580 585 590
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

 595 600 605
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 610 615 620
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 625 630 635 640
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 645 650 655
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

 660 665 670
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 675 680 685
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 690 695 700
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 705 710 715 720