(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0092949
(43) 공개일자 2022년07월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/18* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2827 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7018543
(22) 출원일자(국제) 2020년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/080941
(87) 국제공개번호 WO 2021/089609
국제공개일자 2021년05월14일
(30) 우선권주장
19206959.9 2019년11월04일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
누맙 세러퓨틱스 아게
스위스 8820 베덴스빌 아인지들러스트라쎄 34
(72) 발명자
우레호 데이비드
스위스 요나 8645 존넨브릭스트라쎄 8
헤스 크리스티안
스위스 쥬리히 8045 위에틀리베르크스트라쎄 304
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아이엠

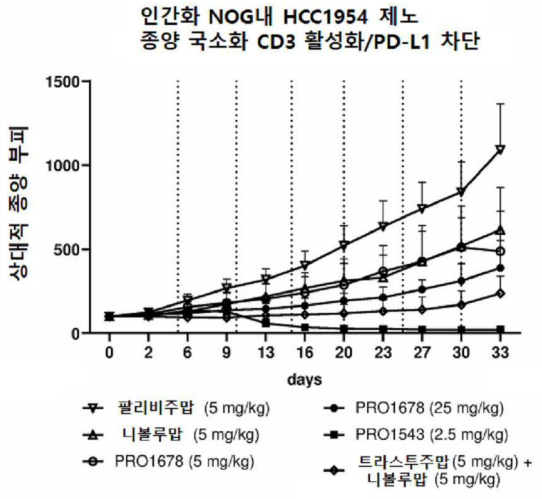
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **다중 특이적 항체**

(57) 요 약

본 발명은 작은 친화성으로 종양 연관 면역 관문 항원과 특이적으로 결합하는 도메인 적어도 1개와, 종양 연관 항원(TAA)과 특이적으로 결합하는 도메인 적어도 1개를 포함하는 다중 특이적 항체, 이를 포함하는 약학 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 다중 특이적 항체를 암호화하는 핵산, 상기 핵산을 포함하는 벡터, 상기 핵산 또는 상기 벡터를 포함하는 숙주 세포와, 상기 다중 특이적 항체를 제조하는 방법에 관한 것이기도 하다.

대 표 도 - 도13



(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
C07K 16/2809 (2013.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/569 (2013.01)
C07K 2317/62 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
(72) 발명자
시모낭 알렉산더
프랑스 로제나우 68128 5 루 드 라루
바르무트 스테판
스위스 에이유 쥬리히 8804 조프트스트라쎄 28

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) 서열 번호 11의 VH 서열과, 서열 번호 16의 VL 서열을 포함하고, PD-L1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인; 및

(b) 종양 연관항원(TAA)과 특이적으로 결합하는 제2 도메인

을 포함하는 다중 특이적 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 TAA는 EGFRvIII, 5T4, CD19, CD20, CD22, CD38, BCMA, IL4RA, 메소텔린, GD2, Tn 항원, sTn 항원, Tn-O-글리코펩티드, sTn-O-글리코펩티드, PSMA, CD97, TAG72, CD44v6, CEA, EPCAM, KIT, IL-13Ra2, 레구만(leguman), GD3, CD171, IL-11Ra, IL-13RA2, ROR1, PSCA, MAD-CT-1, MAD-CT-2, VEGFR2, CLEC12A, LewisY, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, 엽산염 수용체 알파, ERBB(예컨대 ERBB2), Her2/neu(HER2), MUC1, MUC16, EGFR, NCAM, 에프린 B2, CAIX, LMP2, sLe, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산염 수용체 베타, TEM1/CD248, CD33, CD123, CD133, CD135, TEM7R, FAP, 레구마인, HPV E6 또는 E7, ML-IAP, CLDN6, TSHR, GPRC5D, ALK, 폴리시알산, Fos 관련 항원, 호중구 엘라스타아제, TRP-2, CYP1B1, 정자 단백질 17, 베타 인간 융모생식샘자극호르몬, AFP, 티로글로불린, PLAC1, 글로보H, RAGE1, MN-CA IX, 인간 텔로머라제역전사효소, 장내카복실에스터라제, mut hsp 70-2, NA-17, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, NY-ESO-1, GPR20, Ly6k, OR51E2, TARP, GFR알파4; GPC3, CDH3, B7H3; FGFR1, SSTR2, CECAM6, GA733 및 gp120로 이루어진 군으로부터 선택되고, 구체적으로 상기 TAA는 HER2 및 메소텔린으로부터 선택되며, 더욱 구체적으로는 HER2인 다중 특이적 항체.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 제2 도메인은 서열 번호 34의 VH 서열과, 서열 번호 36의 VL 서열을 포함하는 다중 특이적 항체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 면역세포 항원, 구체적으로 T 세포 또는 NK 세포상에 존재하는 면역세포 항원과 특이적으로 결합하는 제3 도메인을 추가로 포함하는 다중 특이적 항체.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 제3 도메인은 효현제이고, 상기 제2 면역 관문 항원은 자극 면역세포 항원이며, 구체적으로 상기 자극 면역세포 항원은 CD3 및 CD16으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 더욱 구체적으로는 CD3인 다중 특이적 항체.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 43의 VH 서열과, 서열 번호 44의 VL 서열을 포함하는 다중 특이적 항체.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 제3 도메인은 효현제이고, 상기 제2 면역 관문 항원은 공자극 면역세포 항원이며, 구체적으로 상기 공자극 면역세포 항원은 CD137, CD28, ICOS, HVEM, CD27, OX40, DR3, GITR, CD30, SLAM, CD2, 2B4, TIM1, TIM2 및 CD226으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 더욱 구체적으로는 CD137인 다중 특이적 항체.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 제3 도메인은 CD137의 세포외 도메인 원위부, 구체적으로 시스테인 풍부 도메인 CRD1 및/

또는 CRD2, 더욱 구체적으로 서열 번호 153의 24번 ~ 86번 아미노산 잔기들중에 포함된 에피토프에서 CD137과 특이적으로 결합하되, 단 CD137의 아미노산 잔기 Asn42는 결합에 결정적인 잔기가 아닌 다중 특이적 항체.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 제3 도메인은 서열 번호 77의 VH 서열과 서열 번호 78의 VL 서열을 포함하는 다중 특이적 항체.

청구항 10

제4항에 있어서, 상기 제3 도메인은 억제제이고, 상기 제2 면역 관문 항원은 억제 면역 관문 항원이며, 구체적으로 상기 억제 면역 관문 항원은 세포 독성 T 림프구 연관 단백질 4(CTLA4), PD-1, 림프구 활성화 유전자 3 및 T 세포 면역글로불린 뮤신-3, BTLA, TIM3, TIGIT, CD160, LAIR1, B7-1 및 B7-H1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 다중 특이적 항체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 혈청 알부민(HSA)과 특이적으로 결합하는 도메인을 추가로 포함하는 다중 특이적 항체.

청구항 12

제11항에 있어서, HSA와 특이적으로 결합하는 상기 도메인은

(a) 서열 번호 51의 VH 서열 및 서열 번호 52의 VL 서열;

(b) 서열 번호 59의 VH 서열 및 서열 번호 60의 VL 서열;

(c) 서열 번호 67의 VH 서열 및 서열 번호 69의 VL 서열; 또는

(d) 서열 번호 68의 VH 서열 및 서열 번호 70의 VL 서열

을 포함하는 다중 특이적 항체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다중 특이적 항체는 단일 사슬 다이아바디(scDb), 탠덤 scDb(Tandab), 선형 이량체 scDb(LD-scDb), 원형 이량체 scDb(CD-scDb), 2중 특이적 T 세포 점유체(BiTE; 탠덤 디-scFv), 탠덤 트리-scFv, 트리바디(Fab-(scFv)2) 또는 바이바디(Fab-(scFv)1), Fab, Fab-Fv2, 모리슨(IgG CH3-scFv 융합체(모리슨 L) 또는 IgG CL-scFv 융합체(모리슨 H)), 트리아바디, scDb-scFv, 2중 특이적 Fab2, 디-미니항체, 테트라바디, scFv-Fc-scFv 융합체, scFv-HSA-scFv 융합체, 디-다이아바디, DVD-Ig, COVD, IgG-scFab, scFab-dsscFv, Fv2-Fc, IgG-scFv 융합체, 예컨대 bsAb(경쇄의 C 말단에 결합된 scFv), Bs1Ab(경쇄의 N 말단에 결합된 scFv), Bs2Ab(중쇄의 N 말단에 결합된 scFv), Bs3Ab(중쇄의 C 말단에 결합된 scFv), Ts1Ab(중쇄와 경쇄 둘 다의 N 말단에 결합된 scFv), Ts2Ab(중쇄의 C 말단에 결합된 dsscFv), 이종이량체 Fc 도메인을 기반으로 한 2중 특이적 항체, 예컨대 납-인투-홀 항체(KiHs); scDb, 탠덤 디-scFv, 탠덤 트리-scFv, Fab-(scFv)2, Fab-(scFv)1, Fab, Fab-Fv2, 이종 이량체 Fc 도메인 또는 기타 임의의 이종이량체화 도메인 서열중 어느 하나의 N 말단 및/또는 C 말단에 융합된 COVD, MATCH 및 듀오바디로 이루어진 군으로부터 선택되는 포맷을 가지고, 구체적으로 상기 항체는 scDb-scFv, 트리바디, DVD-트리바디, MATCH이며, 구체적으로 상기 다중 특이적 항체는 MATCH 또는 트리바디 포맷을 가지고, 더욱 구체적으로 상기 다중 특이적 항체는 MATCH 포맷을 가지며, 더욱 구체적으로 상기 다중 특이적 항체는 MATCH3 또는 MATCH4인, 다중 특이적 항체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다중 특이적 항체는 MATCH4 포맷을 가지고, 서열 번호 123 및 124, 또는 서열 번호 127 및 128에 따른 사슬 2개를 포함하는 다중 특이적 항체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 작은 친화성으로 종양 연관 면역 관문 항원과 특이적으로 결합하는 도메인 적어도 1개, 종양 연관 항원(TAA)과 특이적으로 결합하는 도메인 적어도 1개, 그리고 선택적으로 면역세포 항원과 특이적으로 결합하는 도메인 적어도 1개를 포함하는 다중 특이적 항체에 관한 것이다. 추가로 본 발명은 상기 다중 특이적 항체에 사용하기 위한 특이적 도메인, 약학 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 상기 다중 특이적 항체 또는 이의 특이적 도메인을 암호화하는 핵산, 상기 핵산을 포함하는 벡터, 상기 핵산 또는 상기 벡터를 포함하는 숙주 세포, 그리고 상기 다중 특이적 항체 또는 이의 특이적 도메인을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 암 치료에 상당한 진척이 이루어졌음에도 불구, 암은 의료상 중대한 미충족 요망사항을 계속해서 제시하고 있다. 최근 들어 암 치료에서 이룬 가장 상당한 진척 일부는 다양한 분자군을 통한 면역치료제, 예컨대 모노클로날 항체(mAb), 2중 특이적 항체(bsAb), 재조합 단백질 및 키메라 항원 수용체-T 세포(CART-T 세포) 면역치료제(이에 한정되는 것은 아님)의 출현과 함께 달성되었다. 이러한 면역치료제는, a) 면역 효과기 세포를 종양 상주 세포로 능동적으로 인도하고/인도하거나, b) 면역 효과기 세포를 자극하며/자극하거나, c) 종양 매개 면역억제를 완화함으로써 항종양 면역성을 유도한다. 이러한 면역치료제는 통상 종양 상주 세포(예컨대 악성 세포, 종양 혈관조직 세포, 기질 세포, 면역세포 등)에 이하 특이적 항원이 (종양외 위치에서의 발현에 비해) 과발현되는 것을 이용하여, 자체의 약리학적 활성을 종양으로 표적화하여 발휘시킨다. 이러한 항원들 중 종양 연관 항원(TAA)은 악성 세포에 의해 선택적으로 과발현된 세포 표면 단백질을 포함한다. 면역치료제는 큰 친화성으로 TAA와 결합함으로써, 종양 세포와 면역 효과기 세포간 면역학적 시냅스들에 대한 자체의 면역조정 활성을 어느 정도 제한할 수 있다.

[0003] TAA 결합 면역치료제의 통상적 군은, 종양 세포를 옵소닌화하고, Fcɣ수용체(Fcɣ발현 세포, 주로 자연 살해(NK) 세포에 의한 항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC)를 촉발함으로써 항종양 면역성을 유도하는 mAb이다. 기타 TAA 결합 면역치료제, 예컨대 CAR-T 세포뿐 아니라, T 세포 항원, CD3을 동시에 점유하는 bsAb(TAA/CD3 bsAb)는 세포독성 T 림프구(CTL)에 영향을 미쳐서, 악성 세포의 표적화된 고갈을 유도한다. TAA (재)인도 CTL의 치료적 유용성은 임상으로 확증된 반면, 이러한 유용성은 종양 매개 면역 억제가 CTL의 활성화/자극을 손상시킬 경우로 제한될 수 있다. 심지어 종양 침습성 림프구(TIL)가 다량 존재하는 종양(즉 "염증이 발생한 종양" 또는 "고열의 종양")에서조차 다양한 수단, 예컨대 면역 관문 리간드/수용체(예컨대 PD-1, PD-L1, CTLA-4)의 발현뿐 아니라, 조절 T 세포(Treg) 및 골수 유래 억제 세포(MDSC)의 소집을 통해 종양 면역 회피가 유도될 수 있다.

[0004] 면역 관문은 면역계의 조절 인자로서, 암에 있어 자가관용 또는 면역 억제와 같은 과정들에 연루되어 있다.

[0005] PD-L1(CD274, B7-H1)은 40 kDa의 I형 경막 단백질이다. PD-L1은 활성화된 T 세포 및 B 세포에 의해 발현되는 핵심 면역 관문 수용체 PD-1에 대한 표면 당단백 리간드로서, 면역억제를 매개한다. PD-L1은 만성 감염, 임신, 조직 동종이식, 자가면역질환 및 암이 발생한 동안의 면역계 반응 억제에 연루되어 있다. PD-L1은 항원 제시 세포와 인간 암세포 둘 다, 예컨대 두경부 편평세포암종, 흑색종 및 뇌종양, 갑상선, 흉선, 식도, 폐, 유방, 위장관, 결장직장, 간, 췌장, 신장, 부신피질, 방광, 요도, 난소 및 피부의 암세포에서 발견된다(Katsuya Y, et al., Lung Cancer.88(2):154-159 (2015); Nakanishi J, et al., Cancer Immunol Immunother. 56(8):1173-1182 (2007); Nomi T, et al., Clin Cancer Res. 13(7):2151-2157 (2007); Fay AP, et al., J Immunother Cancer. 3:3 (2015); Strome SE, et al., Cancer Res. 63(19):6501-6505 (2003); Jacobs JF, et al. Neuro Oncol.11(4):394-402 (2009); Wilmotte R, et al. Neuroreport. 16(10):1081-1085 (2005)). PD-L1은 정상 조직에서는 드물게 발현되지만, 종양 부위에서는 유도적으로 발현된다(Dong H, et al., Nat Med. 8(8):793-800 (2002); Wang et al., Onco Targets Ther. 9: 5023-5039 (2016)). PD-L1은 PD-1과 결합함으로써 T 세포 활성화와 사이토카인 분비를 하향조절한다(Freeman et al., 2000; Latchman et al, 2001). PD-L1에 의해 활성화된 PD-1은 종양 발달 및 생장에 대한 면역 관용 환경을 잠재적으로 제공한다. PD-L1은 또한 또 다른 수용체 B7.1(B7-1, CD80)과의 상호작용을 통해 T 세포 기능을 음으로 조절한다.

[0006] PD-L1/PD-1 상호작용의 억제는 강력한 항종양 활성을 허용한다. PD-1 신호전달을 파괴하는 다수 항체에 대하여 임상 개발에 돌입하였다. 이러한 항체는 하기 2가지 주요 카테고리, 즉 PD-1을 표적화하는 것들(니볼루맙(Bristol-Myers Squibb); 펨브롤리주맙(Merck, Whitehouse Station, NJ); 피딜리주맙(CureTech, Yavne, Israel), 그리고 PD-L1을 표적화하는 것들(MPDL3280A(Genentech, South San Francisco, CA); MEDI4736, (MedImmune/AstraZeneca); BMS-936559(Bristol-Myers Squibb); MSB0010718C(EMD Serono, Rockland, MA))로 분류된다(이것들에 대한 검토는 문헌(Postow MA et al., J Clin Oncol. Jun 10;33(17):1974-82 (2015))을 참조한다). PD-L1을 표적화하는 것 대 PD-1을 표적화하는 것은 상이한 생물 효과를 초래할 수 있다. PD-1 항체는 PD-1

과, 자체의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 둘 다의 상호작용을 막는다. PD-L1 항체는 PD-1이 PDL2와 상호작용하는 것을 막지는 못하는데, 이러한 상호작용의 효과는 미지의 상태로 남아있다. 그러나 PD-L1 항체는 PD-L1과 PD-1의 상호작용뿐 아니라, PD-L1과 B7-1의 상호작용도 막는데(Butte MJ, et al., Immunity 27:111-122, (2007)), 이 점은 T 세포에 음의 신호를 발생시키는 것으로 생각된다. PD-L1의 차단은, 일찍이 조짐이 좋은 데이터를 입증하였으며, 현재는 4개의 임상 항 PD-L1 mAb, 즉 아테졸리주맙 및 MEDI4736(이것들 둘 다는 인간 IgG1의 Fc 무가치 변이체(null variant)임), 그리고 MSB001078C(IgG1) 및 BMS-936559(IgG4)가 시험중에 있다(Chester C., et al., Cancer Immunol Immunother Oct;65(10):1243-8 (2016)).

[0007] 급부상중인 신규 치료법은 종종 TAA-표적화 면역치료제와, 종양 매개 면역 억제를 한층 더 경감 또는 극복하기 위한 노력으로 면역 관문 경로를 표적화하는 추가 면역치료제 1개 이상을 조합한다. 면역 억제 항원을 차단하는 모노클로날 항체, 예컨대 CTLA-4를 차단하는 이필리우무맙, PD-1을 차단하는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 그리고 PD-L1을 차단하는 아벨루맙, 아테졸리주맙은 다양한 종양 조직학적 성질을 보이는 환자에서 인상적인 반응률를 유도하였다. 면역 관문 조정제 및 TAA 결합 면역치료제의 조합 치료법이 보여준 초기의 결과는 고무적이었다. 그 예로서, HER2 표적화 mAb인 트라스투주맙(Herceptin®, Genentech)은 니볼루맙(Opdivo®, Bristol-Myers Squibb)뿐 아니라, 니볼루맙 및 이필리무맙(Yervoy®, Bristol-Myers Squibb) 둘 다와 조합하여 현재 임상 평가중에 있다(II상)(National Clinical Trial(NCT) 03409848). 마찬가지로 CD19/CD3 bsAb인 블리나투모맙(Blincyto®, Amgen)은 펨브롤리주맙(Keytruda®, Merck)과 조합하여 현재 임상 평가중에 있을뿐 아니라(I상/II상), 니볼루맙 및 이필리무맙과의 3중 면역치료제 조합의 일환으로서 I상 시험중에 있다(각각 NCT03512405 및 NCT02879695).

[0008] 또한 면역 관문과 T 세포 공동자극 수용체의 표적화를 조합하는 것이 평가되었다. 항 PD-L1 항체 및 항 CD137 항체의 조합은 ID-8 난소 선암종 모델에서 전체 생존율을 증가시켰고, T 세포 효과기 기능을 향상시켰다(Duraiswamy J, et al., Cancer Res 73:6900-6912 (2013)). 고형 종양과 B세포 비호지킨림프종 둘 다에서 우렐루맙(항 CD137)과 니볼루맙(항PD-1)의 조합은 I상/II상 시험중인 한편, 고형 종양 환자에서 PF-05082566(항 CD137)은 펨브롤리주맙(항PD-1)과 Ib상 시험중에 있다(NCT02179918)(Chester C., et al., Cancer Immunol Immunother Oct;65(10):1243-8 (2016)).

[0009] 최근 들어, PD-L1 및 CD137과 결합하는 다가 및 다중 특이적 융합 폴리펩티드의 T 세포 활성화 및 증식 효과가 시험관내 평가되었다. INBRX-105, 즉 2개의 PD-L1 결합 도메인, 2개의 CD137 결합 도메인 및 Fc 영역을 가지는 것으로서, 다중 특이적이자 다가인 폴리펩티드는 일중 특이적 PD-L1 sd-Ab-Fc 융합 단백질, CD137 sdAb-Fc 융합 단백질, 2개의 항 PD-L1 항체 아테졸리주맙, 항 CD137 항체 우토밀루맙(PF-05082566) 또는 항 PD-L1 항체 프렘브롤리주맙의 조합, 그리고 이것들의 조합들에 비하여 IFNɣ를 유도하거나 CD8+ T 세포 증식 및 활성화를 매개할 때, 인터페론 감마 생산을 자극함에 있어 월등하다는 사실이, 미성숙 DC 및 공여 매칭 T 세포 배양을 수행하는 자기유래 시험관내 공동배양 시스템이 사용되어 입증된 바 있다(WO 2017/123650). 뿐 아니라, WO 2016/149201는 PD-L1에 대해 유도된 임의의 항체를 개시하고 있으며, 2중 특이적 항체 구조체를 생성하는데에는 T 세포 점유 항체가 추가로 포함됨을 암시한다(단 여기서 CD137은 20개를 초과하는 잠재적 T 세포 표적의 비 배타적 목록에 포함됨).

[0010] 면역치료제의 조합은 추가적 또는 상승적 활성을 통하여 항종양 반응을 향상시킬 자체의 잠재성을 입증하였던 반면, 이러한 조합은 일관된 한계점 2가지, 즉 1) 다양한 환자 코호트에 대한 다수 구성 치료제 용량 조정의 복잡성으로 말미암는 임상 개발상의 난관과, 2) 구성 치료제에 대한 별도 제작 과정 2가지 이상에 의존한다는 점에서 벗어나지 못하고 있는데, 단 여기에는 높은 매출원가(COGS) 및 조정-가격책정이라는 문제도 수반되어 포함된다. 조합 투여계획에 포함된 면역치료제의 수가 증가하면 이러한 한계점들은 훨씬 더 심각하다. 또한, 단지 1가지 면역치료제를 포함하는 치료 계획에 있어서조차도 용량 제한 독성(DLT)은 종종 최다 유효 용량(MED)으로 투여되는 것을 금지하거나, 또는 치료의 중단을 초래함으로써, 제한된 효능을 발휘하도록 한다. 불행하게도, 이의 항종양 활성과 마찬가지로, 조합 투여계획에서 각각의 구성 면역치료제에 의해 유도된 약물 관련 독성은 또한 부가적이거나 상승적인 경향이 있다.

[0011] 따라서 PD-1 및 PD-L1간의 상호작용을 억제함으로써 제공되는 전도유망한 기회에도 불구, 전술된 응용예들은 종종 항 PD-L1 항체가, 비 표적 세포상에 발현되는 PD-L1과 결합함으로써 독성을 유발시켜 왔다(이에 대한 검토는 문헌(Wang et al., Cancer J. 24 (2018) 36-40)을 참조함).

[0012] 이러한 DLT가 증가하는 정확한 경로는 가변적일 수 있지만, 면역치료제 관련 독성의 위험은 약리학적 활성이 종

양에 국소화발현하는 것을 향상시킴으로써 통상 최소화될 수 있거나 제거될 수 있다. 면역치료제의 종양외 활성은 건강한 조직에서의 원치않은 안전성 프로필을 나타낼 수 있는 전염증 사이토카인 분비를 초래할 수 있다. TAA와의 결합을 필요로 하는 T 세포 점유 bsAb에 영향을 주어 면역조정 활성을 유도하는 것은, 이러한 사이토카인이 종양 상주 세포와 T 세포간 세포용해/면역학적 시냅스로 방출되는 것을 제한하는 전도유망한 전략이다. 그러나 종래의 TAA/CD3 bsAb는 또한 항 CD3 도메인의 과도한 활성으로 말미암는 것으로 추정되는 독성, 예컨대 사이토카인방출증후군(CRS)과 통상 연관되어 있다. 추가로 TAA/CD3 bsAb는 TAA 과발현 세포를 강력하게 고갈시키는 반면, 이러한 세포(즉 종양 반응성 T 세포)가, 종양 항원(들)을 인지하는 T 세포 수용체(TCR)를 발현하든 발현하지 않든간에 CTL을 소집 및 자극함으로써 TAA 과발현 세포를 고갈시킨다. 따라서 TAA/CD3 bsAb는 숙주의 천연 항종양 면역성을 자극하거나 재활성화하기보다는, 무차별적으로 CTL을 어느 정도 자극하는데, 이 점은 잠재적으로 안전성에 대한 위험을 불러일으키고, 불충분한 항암 면역 기억 형성을 유도한다.

[0013] CD3에 더하여, T 세포 공자극 수용체(예컨대 4-1BB, OX40, ICOS, GITR)는 암에서 T 세포의 치료적 자극에 대한 표적으로서 현재 임상 평가중에 있다. 이러한 표적을 통한 항종양 T 세포 자극에 있어 1가지 추정적 이점은, TCR 신호전달시 표적이 일시적으로 발현된다는 점이다. 그러므로 이 표적의 발현은 염증이 발생한 TME, 구체적으로 TCR이, 암세포와 항원제시세포(APC)에 의해 발현되는 주 조직적합성 복합체(MHC)와의 활발한 상호작용의 힘으로 일관된 자극을 수용하는, 종양 반응성 T 세포에서 선택적으로 증강되는 경향이 있다. 그러므로 예컨대 mAb 및 bsAb로 공자극 수용체를 표적화하는 것은 CD3 표적화 접근법보다 기존의 항종양 T 세포를 더 많이 선택적으로 자극하여, 증식시킬 것이고, 이로써 이러한 생물의약은 잠재적으로 더 안전해지고, 그 효과는 더 지속적으로 유지될 것이다.

[0014] 공자극 수용체들중 자체의 발현 프로필과 항종양 면역성의 다능성 매개체로서의 자체의 역할로 말미암아, 4-1BB(CD137, TNF-수용체 상과 9, TNFRSF9)가 특히 전도유망한 것으로 급부상하였다(Bartkowiak and Curran 2015; Yonezawa et al. 2015). 4-1BB는 유도성 T 세포 공자극 수용체이다. 이의 발현은 활성화 의존적이며, 면역세포의 광범위한 하위세트, 예컨대 활성화된 CD8+ T 세포, CD4+ T 세포, NK 세포 및 NKT 세포, Treg, 수지 세포(DC), 예컨대 낭포성 DC, 자극된 비만세포, 분화중인 골수세포, 단핵구, 호중구 및 호산구(Wang et al, Immunol Rev. 229(1): 192-215 (2009)), 그리고 활성화된 B 세포(Zhang et al, J Immunol. 184(2):787-795 (2010))를 포함한다. 뿐 아니라, 종양 혈관조직(Broil K et al., Am J Clin Pathol. 115(4):543-549 (2001); Seaman et al, Cancer Cell 11(6):539-554 (2007)) 및 죽상경화내피세포(Olofsson et al, Circulation 117(10): 1292 1301 (2008))에서의 4-1BB 발현도 또한 입증되었다.

[0015] 4-1BB는 T 세포를 공자극하여, 효과기 기능, 예컨대 확립된 종양의 제거, 1차 CD8+ T 세포 반응의 확대 및 항원특이적 CD8+ T 세포의 기억 풀(memory pool) 보강을 수행한다. 마우스를 대상으로 한 생체내 효능 연구는, 단일치료로서 투여되었든 조합 투여계획의 한 성분으로서 투여되었든 간에 두 가지 모두의 방식으로 투여된 4-1BB 효현성 mAb가, 다수의 종양 모델에서 항종양 보호 T 세포 기억 반응 및 종양 퇴행을 유도함을 규명하였다. 또한, 4-1BB 효현성 mAb 2개, 즉 전체적으로 인간화된 IgG4 mAb인 우렐루맙(Bristol-Myers Squibb)과, 전체적으로 인간의 IgG2 mAb인 우토밀루맙(PF-05082566, Pfizer)은 현재 임상중에 있다(Chester C., et al., Cancer Immunol Immunother Oct;65(10):1243-8 (2016)). 비록 4-1BB 효현성 mAb를 활용하는 것은 매우 전도유망한 치료 전략이지만, 지금까지 수집된 임상 데이터는, 4-1BB 자극에 대한 mAb 기반 접근법은 효능과 안전성 사이에 트레이드오프(trade-off0를 초래함을 암시하고 있다. 즉 활성이 큰 4-1BB 효현성 mAb는 치료법의 효능을 저하시키는 DLT를 유도하는 반면, 활성이 작은 4-1BB 효현성 mAb는 잘 관용되지만, 이의 예측 MED에서를 비롯하여 매우 효과적인 것으로 보이지 않는다.

[0016] 활성이 큰 4-1BB 효현성 mAb는 면역계 및 장기 기능의 변경을 유도하여, 독성 위험을 증가시킨다. 처녀 마우스 및 종양 보유 마우스에서 이러한 mAb의 고용량은 간염에서 일관되게 보이는 현상인 T 세포의 간으로의 침습과, 아스파르트산염 아미노기전이효소 및 알라닌 아미노기전이효소의 상승을 유도하는 것으로 보고된 바 있다(Niu L, et al. J Immunol 178(7):4194-4213 (2007); Dubrot J, et al., Int J Cancer 128(1):105-118 (2011)). 4-1BB 효현성 mAb의 인간 치료제로서의 사용에 관한 초기 임상 연구는 또한 간 효소 상승 및 간염 발생률 증가를 입증하였다 (Sznol M., et al., J Clin Oncol 26(115S):3007 (2008); Ascierto PA, et al., Semin Oncol 37(5):508-516 (2010); Chester C., et al., Cancer Immunol Immunother Oct;65(10):1243-8 (2016)). 잠재적으로 치명적일 수 있는 간염은 이전에 치료된 III/IV기 흑색종(National Clinical Trial(NCT) 00612664)에 대한 Bristol-Myers Squibb(BMS) II상 항 CD137 연구를 통해 관찰되었다. 이 연구와 기타 몇 가지 연구(NCT00803374, NCT00309023, NCT00461110, NCT00351325)는 부작용으로 말미암아 종료되었다(Chester C., et al., Cancer Immunol Immunother Oct;65(10):1243-8 (2016)). 이러한 부작용은 T 세포의 전신 과자극으로 말미

암을 가능성이 가장 크다.

[0017] TAA/CD3 bsAb와 마찬가지로, TAA/4-1BB bsAb는 종양 상주 세포와 면역 효과기 세포간 면역학적 시냅스의 환경에서 4-1BB를 선택적으로 효현하여, 종양외 T 세포 자극과 연관된 독성을 예방하도록 디자인된다. 예로서, Aptevo Therapeutics와 Alligator Biosciences에 의해 공동 개발중인 5T4/4-1BB bsAb(APV-527)(WO2017182672 A1)는 5T4, 즉 다양한 고형 종양에 의해 발현된 TAA에 고정됨으로써 T 세포의 표적화된 공자극을 유도하도록 디자인된다. APV-527 전임상 데이터는, 5T4 존재하에서 4-1BB가 조건부 자극되면, T 세포 공자극을 위해 효과적으로 종양 국소화하고, TME에서 T 세포 활성화의 엄청난 향상을 유도하며, 5T4+ 종양 모델에서 종양 생장을 억제함을 암시한다. 이와 동일한 종양 국소화 전략은 임상으로 확증된 다양한 TAA에 영향을 미친다고 상상될 수 있으며, 이로부터 치료적 표적화는 효과적이면서 안전하기까지 하다는 것이 입증되었다.

[0018] HER2는 HER2+ 암을 치료하기 위해 효과적이고 안전하게 표적화될 수 있는 TAA로서 확립되었다. 가장 눈에 띄는 HER2 표적화 치료제로서, HER2+ 종양 환자에서 사용하도록 승인된 치료제는 mAb, 트라스투주맙(Herceptin®, Genentech) 및 퍼투주맙(Perjeta®, Genentech)이다. 트라스투주맙 및 퍼투주맙은 부분적으로 HER2+ 세포를 옵소닌화하고, ADCC를 촉발시킴으로써 작용한다는 점에 한하여는 유사한 반면, 이 항체 2개는 전증식성 HER2 신호전달을 막는 방식에 있어서는 유사하지 않다. 트라스투주맙의 경우, 이것과 에피토프의 결합은 HER2 동종이량체화를 막고, 이로써 HER2 신호전달을 억제한다. 그러나 환자 하위세트에서, 보상적 HER3 과발현 및 HER2/HER3 이종이량체 형성은 신호전달 상승을 유도하고, 그로 말미암아 이러한 환자는 트라스투주맙 치료에 반응을 보이지 않게 된다. 이와는 반대로, 퍼투주맙은 HER2/HER3 이종이량체화를 막는 에피토프와 결합하고, 마찬가지로 전증식 신호전달을 억제한다. 이러한 작용 기작(MoA) 상보성으로 말미암아, 퍼투주맙 및 트라스투주맙은 상승적이고, 이것들의 조합은 HER2+ 유방암 치료에 대해 승인되었다.

[0019] HER2+ 세포의 HER2-신호전달 및 ADCC-매개 고갈의 조합된 억제는 다수의 환자에 대해 효과적이었던 반면에, 기타 다수의 환자는 종래의 항체를 이용하는 치료법에 대해 매우 약하게 반응하는 HER2+ 종양 표현형을 보인다. 몇몇 경우, 이는 특정의 HER2+ 종양이 증식에 대한 HER2 신호전달에 의존하지 않고, 트라스투주맙/퍼투주맙의 1차적 MoA를 비효과적으로 만들기 때문이다. 이는, ADCC보다 효능이 더욱 큰 표적화 세포독성 접근법이 상당히 유리할 수 있다는 가설이 세워지도록 만들었다. 이 개념에 대한 확증은 ADC 트라스투주맙-엠탄신(Kadcyla®, Genentech)의 시장 승인과 함께 어느 정도 부상하였다. 같은 맥락에서, 다수의 회사가 T 세포를 재인도하여 강력하고 표적화된 세포독성을 유도하도록 자극하는 HER2/CD3 bsAb를 현재 개발중에 있다. 뿐 아니라, HER2-표적화 mAb에 대해 원발성 또는 속발성 무반응을 보이는 몇몇 환자에서 HER2+ 종양 표현형은 항종양 면역 반응을 능동적으로 억제하는 리간드/수용체(예컨대 PD-L1) 발현의 눈에 띄는 증가를 포함한다. 예측 가능하게, 이는 HER2 표적화 mAb와 면역 관문 조정 mAb의 조합을 이끌었으며, 이 조합은 임상 환경에서 일부 성공을 거두었다. 대부분 암세포상에 배타적으로 발현되는 TAA, 예컨대 암태아 종양 항원은 깨끗한 TAA(clean TAA)라 지칭된다. 정상의 비 암세포상에도 또한 (통상 암세포상에서에 비하여 낮은 수준으로) 발현되는 TAA는 깨끗치 못한 TAA(non-clean TAA)이다. TAA/CD3 bsAb 접근법의 매우 큰 효능으로 말미암아, 깨끗치 못한 TAA는 이 TAA를 또한 발현하는 비종양 세포의 고갈을 유도하므로 난관이다. 깨끗치 못한 TAA의 널리 공지된 예는 HER2인데, 이는 종양 세포에서 (낮은 수준으로) 발현될 뿐 아니라, 기타 다양한 조직에서도 또한 발현된다. 그러므로 TAA/CD3 bsAb 접근법의 선택성을 개선하는 신규 치료제가 필요하다.

[0020] 2중 특이적 분자에 의한 4-1BB 자극을 종양 국소화하기 위한 표적으로서 HER2를 사용했던 선례도 또한 있다. Pieris Pharmaceuticals는, HER2/4-1BB 2중 특이적 융합 단백질(PRS-343)을 평가하기 위한 임상 시험을 개시하였다(NCT03330561). PRS-343은 2가 4-1BB 결합 안티칼린에 융합된 트라스투주맙의 IgG4 변이체를 포함한다. 1) PD-(L)1 차단과 4-1BB 자극의 잠재적 이점, 2) PD-(L)1 차단 면역치료제와 HER2 표적화 면역치료제를 조합하였을 때의 이점, 그리고 3) 트라스투주맙과 퍼투주맙의 상승작용을 뒷받침하는 전임상 및 임상 증거는, 단일 치료법에서 이러한 HER2/4-1BB 2중 특이적 분자와 2개만큼의 추가 면역치료제를 조합하는 것에 잠재적 이득이 있음을 암시한다. 실상, PRS-343은 또한 PD-L1 차단 mAb인 아테졸리주맙(Tecentriq®, Genentech)과 조합하여 현재 임상 평가되고 있다(NCT03650348).

[0021] 앞서 언급된 바와 같이, 조합 치료제의 피할 수 없는 단점, 특히나 구성 치료제의 수가 증가함에 따른 단점은, 이 조합 치료제의 임상 개발은 부담스러울정도로 복잡하여 비용이 많이 든다는 점이다. 다수의 제작 공정을 개발하기 위한 필요조건은 개발 비용을 한층 더 추가하고, COGS를 증가시키는 것이다. 2개를 초과하는 특이성을 단일 분자에 포함시키는 것(예컨대 3중 특이적 항체 또는 4중 특이적 항체)은 안전성, 효능 및 비용과 관련하여

전술된 한계점들 다수를 이론상 해결할 수 있었다. TAA 표적화된 3중/4중 특이적 분자는 면역 관문 경로 다수의 고도로 종양 국소적이면서 상승적인 항종양 조정을 이론상 유도할 수 있으며, 이러한 조정은 다수의 암에 대한 더욱 안전하고, 더욱 효과적인 치료제를 제공할 수 있다. 추가로, 이러한 분자는 환자의 반응을 증강시키기 위한 추가 면역치료제의 공동투여 필요성을 한층 더 제한할 것이고, 이 점은 개발의 용이성을 지지하고, 치료 비용을 최소화한다. 하지만, 3중/4중 특이적 항체의 치료제로서의 사용은, 항체의 분자 아키텍처, 항체를 구성하는 항원 결합 도메인의 특성 및/또는 저하된 생물물리적 특성과 관련된 문제로 말미암아 복잡해졌다. 그러므로 종양 국소화 상승 면역조정을 유도하고, 생물물리적 특성을 가지므로, 약제 개발에 적합하도록 만드는 신규 3중/4중 특이적 항체는 분명 필요한 실정이다.

[0022] 뿐 아니라, 종양 연관 면역 관문 항원인 TAA 및/또는 T 세포 공자극 수용체에 특이적인 다수의 항체가 이미 존재한다는 사실에도 불구, 이러한 3중 특이적 또는 4중 특이적 항체에 대한 필요조건으로서, 복잡하고도 특이적인 필요조건은, 맞춤 제공된 특성을 가지는 신규 항체 도메인을 개발하여야 한다는 점이다.

[0023] 그러므로 암이 발병한 환자에 대한 다수의 치료 선택권에도 불구, 효과적이고 안전한 치료제가 필요함과, 이러한 치료제가 더 많이 표적화된 방식으로 우선 사용되어야 할 필요는 여전히 남아있다. 면역조정 생물의약은 자체의 작용 방식으로 말미암아 암 치료에 있어 전도유망한 접근법을 제공하지만, 전반적 면역자극과 병리학적으로 유관한 세포들 및 부위들에 대한 면역조정에 그 어떠한 제한도 없음은 다수의 부작용 및 유의미한 독성을 유도하여, 잠재적으로는 환자의 이환율과 사망률 증가를 유도할 수 있다. 그러므로 본 발명의 목적은 증식성 질환, 구체적으로 암의 치료를 개선하기 위한 의약을 제공하는 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0024] 본 발명의 목적은 증식성 질환, 구체적으로 암의 치료를 개선하기 위한 의약을 제공하는 것이다. 본 발명은 오로지 질환 관련 세포만을 표적화하는 면역항암을 위한 정확한 치료제가 필요하다는 문제를 해결해준다.

[0025] 일 양태에서, 본 발명은 종양 연관 면역 관문 항원에 작은 친화성으로 특이적으로 결합하는 적어도 제1의 도메인과, 종양 연관 항원(TAA)과 특이적으로 결합하는 적어도 제2의 도메인을 포함하는 다중 특이적 항체에 관한 것이다.

[0026] 본 발명은 추가로 작은 친화성으로 종양 연관 면역 관문 항원과 특이적으로 결합하는 적어도 제1의 도메인, 종양 연관 항원(TAA)과 특이적으로 결합하는 적어도 제2의 도메인, 그리고 면역세포 항원, 구체적으로 T 세포 또는 NK 세포상에 존재하는 면역세포 항원과 특이적으로 결합하는 적어도 제3의 도메인을 포함하는 다중 특이적 항체에 관한 것이다.

[0027] 더욱 구체적으로 본 발명은 다중 특이적 항체에 관한 것으로서, PD-L1과 특이적으로 결합하는 상기 제1 도메인은 서열 번호 11의 VH 서열과 서열 번호 16의 VL 서열을 포함한다.

[0028] 본 발명은 추가로 (i) 본 발명의 다중 특이적 항체와, (ii) (iia) TAA에 대해 유도된 항체, 구체적으로 HER2에 대해 유도된 항체, 구체적으로 트라스투주맙, (iib) 면역 관문 항원, 구체적으로 종양 연관 면역 관문 항원이 아닌 면역 관문 항원, 및/또는 구체적으로 T 세포 또는 NK 세포상에 존재하는 면역 관문 항원의 조정제, 그리고 (iic) 혈관신생 조정제로부터 선택되는 제2 화합물을 포함하는 조합에 관한 것이다.

[0029] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 다중 특이적 항체와 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0030] 추가의 양태에서, 본 발명은 의약으로 사용하기 위한 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 본 발명의 약학 조성물을 제공한다.

[0031] 추가의 양태에서, 본 발명은 암 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 본 발명의 약학 조성물을 제공한다.

[0032] 일 양태에서, 본 발명은 암 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하기 위한 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 본

발명의 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0033] 일 양태에서, 본 발명은 암 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하기 위한 의약을 제조함에 있어 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 본 발명의 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0034] 또 다른 양태에서, 본 발명은 암 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 본 발명의 약학 조성물 치료적 유효량만큼을 이 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0035] 추가의 양태에서, 본 발명은 본 발명의 다중 특이적 항체를 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 추가의 양태에서, 본 발명은 상기 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 추가의 양태에서, 본 발명은 상기 핵산 또는 상기 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0036] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 이의 결합 도메인 또는 이의 단편을 제조하는 방법으로서, 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 이의 결합 도메인 또는 이의 단편을 암호화하는 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0037] 이하 항목들로 요약된 본 발명의 양태들, 유리한 특징들 및 바람직한 구현예들은 각각 단독으로 또는 조합되어 본 발명의 목적을 해결하는데 추가로 기여한다:

[0038] 1.

[0039] (a) 종양 연관 면역 관문 항원과 특이적으로 결합하는 제1 도메인으로서, scFv 포맷(1가 친화성)일 때 상기 제1 도메인은 SPR로 측정되는 바에 따르면 상기 종양 연관 면역 관문 항원과 50 nM 이상의 해리 상수(KD), 구체적으로 50 nM 내지 1 μM의 해리 상수(KD), 구체적으로 100 nM 이상의 해리 상수(KD), 구체적으로 100 nM 내지 900 nM의 해리 상수(KD), 구체적으로 200 nM 이상의 해리 상수(KD), 구체적으로 200 nM 내지 800 nM의 해리 상수(KD), 구체적으로 300 nM 이상의 해리 상수(KD), 구체적으로 300 nM 내지 700 nM의 해리 상수(KD), 구체적으로 400 nM 이상의 해리 상수(KD), 구체적으로 400 nM 내지 600 nM의 해리 상수(KD), 구체적으로 450 nM 이상의 해리 상수(KD), 구체적으로 450 nM 내지 550 nM의 해리 상수(KD), 구체적으로 475 nM 이상의 해리 상수(KD), 구체적으로 475 nM 내지 525 nM의 해리 상수(KD), 구체적으로 약 500 nM의 해리 상수(KD)로 결합하는 것인 제1 도메인; 및

[0040] (b) 종양 연관 항원(TAA)과 특이적으로 결합하는 제2 도메인

[0041] 을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0042] 2. 항목 1의 다중 특이적 항체로서, scFv 포맷(1가 친화성)일 때 상기 제2 도메인은 SPR로 측정되는 바에 따르면 상기 TAA와 50 nM 미만, 구체적으로 20 nM 미만, 구체적으로 10 nM 미만, 구체적으로 5 nM 미만, 구체적으로 2 nM 미만, 구체적으로 1 nM 미만, 구체적으로 0.5 nM 미만의 해리 상수(KD)로 결합하는 것인 다중 특이적 항체.

[0043] 3. 항목 1 또는 항목 2의 다중 특이적 항체로서, 상기 종양 연관 면역 관문 항원 및 상기 TAA는 둘 다 동일한 종양 세포상에 존재하는 다중 특이적 항체.

[0044] 4. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 종양 연관 면역 관문 항원은 PD-L1, PD-L2, CD80, CD86, CD276(B7-H3) 및 VTCN1(B7-H4)로 이루어진 군으로부터 선택되는 다중 특이적 항체.

[0045] 5. 항목 4의 다중 특이적 항체로서, 상기 종양 연관 면역 관문 항원은 PD-L1인 다중 특이적 항체.

[0046] 6. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 제1 도메인은 상기 종양 연관 면역 관문 항원의 억제제인 다중 특이적 항체.

[0047] 7. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 TAA는 PD-L1이 아닌 다중 특이적 항체.

[0048] 8. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 TAA는 EGFRvIII, 5T4, CD19, CD20, CD22, CD38, BCMA, IL4RA, 메소텔린, GD2, Tn 항원, sTn 항원, Tn-O-글리코펩티드, sTn-O-글리코펩티드, PSMA, CD97, TAG72, CD44v6, CEA, EPCAM, KIT, IL-13Ra2, 레구만(leguman), GD3, CD171, IL-11Ra, IL-13RA2, ROR1, PSCA, MAD-CT-1, MAD-CT-2, VEGFR2, CLEC12A, LewisY, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, 엽산염 수용체 알파, ERBB(예컨대 ERBB2), Her2/neu(HER2), MUC1, MUC16, EGFR, NCAM, 에프린 B2, CAIX, LMP2, sLe, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산염 수용체 베타, TEM1/CD248, CD33, CD123, CD133, CD135, TEM7R, FAP, 레구마인, HPV E6 또는 E7, ML-IAP,

CLDN6, TSHR, GPRC5D, ALK, 폴리시알산, Fos 관련 항원, 호중구 엘라스타아제, TRP-2, CYP1B1, 정자 단백질 17, 베타 인간 융모생식샘자극호르몬, AFP, 티로글로불린, PLAC1, 글로보H, RAGE1, MN-CA IX, 인간 텔로머라제 역전사효소, 장내카복실에스터라제, mut hsp 70-2, NA-17, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, NY-ESO-1, GPR20, Ly6k, OR51E2, TARP, GFR알파4; GPC3, CDH3, B7H3; FGFR1, SSTR2, CECAM6, GA733 및 gp120로 이루어진 군으로부터 선택되는 다중 특이적 항체.

[0049] 9. 항목 8의 다중 특이적 항체로서, 상기 TAA는 HER2 및 메소텔린으로부터 선택되고, 구체적으로 HER2인 다중 특이적 항체.

[0050] 10. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 면역세포 항원, 구체적으로 T 세포 또는 NK 세포상에 존재하는 면역세포 항원과 특이적으로 결합하는 제3 도메인을 추가로 포함하는 다중 특이적 항체.

[0051] 11. 항목 10의 다중 특이적 항체로서, 상기 제3 도메인은 상기 면역세포의 자극 또는 공자극 분자인 면역세포 항원과 특이적으로 결합하는 다중 특이적 항체.

[0052] 12. 항목 11의 다중 특이적 항체로서, 상기 제3 도메인은 효현제이고, 상기 면역세포 항원은 자극 면역세포 항원인 다중 특이적 항체.

[0053] 13. 항목 12의 다중 특이적 항체로서, 상기 자극 면역세포 항원은 CD3 및 CD16으로 이루어진 군으로부터 선택되는 다중 특이적 항체.

[0054] 14. 항목 13의 다중 특이적 항체로서, 상기 자극 면역세포 항원은 CD3, 구체적으로 CD3ε인 다중 특이적 항체.

[0055] 15. 항목 11의 다중 특이적 항체로서, 상기 제3 도메인은 효현제이고, 상기 면역세포 항원은 공자극 면역세포 항원인 다중 특이적 항체.

[0056] 16. 항목 15의 다중 특이적 항체로서, 상기 공자극 면역세포 항원은 CD137, CD28, ICOS, HVEM, CD27, OX40, DR3, GITR, CD30, SLAM, CD2, 2B4, TIM1, TIM2 및 CD226으로 이루어진 군으로부터 선택되는 다중 특이적 항체.

[0057] 17. 항목 16의 다중 특이적 항체로서, 상기 자극 면역세포 항원은 CD137인 다중 특이적 항체.

[0058] 18. 항목 17의 다중 특이적 항체로서, 상기 제3 도메인은 CD137의 세포외 도메인 원위부, 구체적으로 시스테인 풍부 도메인 CRD1 및/또는 CRD2, 더욱 구체적으로 서열 번호 153의 24번 ~ 86번 아미노산 잔기들중에 포함된 에피토프에서 CD137과 특이적으로 결합하되, 단 CD137의 아미노산 잔기 Asn42는 결합에 결정적인 잔기가 아닌 다중 특이적 항체.

[0059] 19. 항목 11의 다중 특이적 항체로서, 상기 제3 도메인은 억제제이고, 상기 면역 관문 항원은 억제 면역세포 항원인 다중 특이적 항체.

[0060] 20. 항목 19의 다중 특이적 항체로서, 상기 억제 면역세포 항원은 세포독성 T-림프구 연관 단백질 4(CTLA4), PD-1, 림프구 활성화 유전자 3 및 T 세포 면역글로불린 뮤신-3, BTLA, TIM3, TIGIT, CD160, LAG3, LAIR1, B7-1 및 B7-H1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 다중 특이적 항체.

[0061] 21. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 인간 혈청 알부민(HSA)과 특이적으로 결합하는 도메인을 추가로 포함하는 다중 특이적 항체.

[0062] 22. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 도메인은 자체의 각각의 항원과 동시에 결합할 수 있는 다중 특이적 항체.

[0063] 23. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 도메인은 Fab, Fv, scFv, dsFv, scAb, STAB, 단일 도메인 항체(sdAb 또는 dAb), 단일 도메인 중쇄 항체, 단일 도메인 경쇄 항체, VHH, 그리고 상어의 VNAR 구조체를 기반으로 하는 단일 도메인 항체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 다중 특이적 항체.

[0064] 24. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 다중 특이적 항체는 단일 사슬 다이아바디(scDb), 탠덤 scDb(Tandab), 선형 이량체 scDb(LD-scDb), 원형 이량체 scDb(CD-scDb), 2중 특이적 T 세포 점유체(BiTE; 탠덤 디-scFv), 탠덤 트리-scFv, 트리바디(Fab-(scFv)2) 또는 바이바디(Fab-(scFv)1), Fab, Fab-Fv2, 모리슨(Morrison)(IgG CH3-scFv 융합체(모리슨 L) 또는 IgG CL-scFv 융합체(모리슨 H)), 트리아바디, scDb-scFv, 2중 특이적 Fab2, 디-미니항체, 테트라바디, scFv-Fc-scFv 융합체, scFv-HSA-scFv 융합체, 디-다이아바디, DVD-Ig, COVD, IgG-scFab, scFab-dsscFv, Fv2-Fc, IgG-scFv 융합체, 예컨대 bsAb(경쇄의 C 말단에 결합된 scFv), Bs1Ab(경쇄의 N 말단에 결합된 scFv), Bs2Ab(중쇄의 N 말단에 결합된 scFv), Bs3Ab(중쇄의 C 말단에 결

합된 scFv), Ts1Ab(중쇄와 경쇄 둘 다의 N 말단에 결합된 scFv), Ts2Ab(중쇄의 C 말단에 결합된 dsscFv), 이종이량체 Fc 도메인을 기반으로 한 2중 특이적 항체, 예컨대 납-인투-홀(Knob-into-Hole) 항체(KiHs); scDb, 탠덤 디-scFv, 탠덤 트리-scFv, Fab-(scFv)2, Fab-(scFv)1, Fab, Fab-Fv2, 이종 이량체 Fc 도메인 또는 기타 임의의 이종이량체화 도메인 서열중 어느 하나의 N 말단 및/또는 C 말단에 융합된 COVD, MATCH 및 듀오바디(DuoBodies)로 이루어진 군으로부터 선택되는 포맷을 가지는 다중 특이적 항체.

[0065] 25. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 항체는 면역글로불린 Fc 영역 폴리펩티드를 포함하지 않고, 선택적으로는 CH1 영역 및/또는 CL 영역을 포함하지 않는 다중 특이적 항체.

[0066] 26. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 항체는 CH1 영역 및/또는 CL 영역을 포함하고, 선택적으로는 면역글로불린 Fc 영역 폴리펩티드를 포함하는 다중 특이적 항체.

[0067] 27. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 항체는 각각의 특이성에 대하여 1가인 다중 특이적 항체.

[0068] 28. 상기 항목들중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 항체는 scDb-scFv, 트리바디, DVD-트리바디, MATCH이고, 구체적으로 상기 다중 특이적 항체는 MATCH 또는 트리바디 포맷을 가지며, 더욱 구체적으로 상기 다중 특이적 항체는 MATCH 포맷을 가지고, 더욱 구체적으로 상기 다중 특이적 항체는 MATCH3 또는 MATCH4인 다중 특이적 항체.

[0069] 29. 항목 5 내지 항목 28중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서,

[0070] a. 상기 제1 도메인은, 구체적으로 SPR에 의해 측정된 바에 따르면 100 nM ~ 1000 nM, 예컨대 100 nM ~ 900 nM, 150 nM ~ 850 nM, 200 nM ~ 800 nM, 250 nM ~ 750 nM, 300 nM ~ 700 nM, 바람직하게 350 nM ~ 650 nM, 더욱 바람직하게 400 nM ~ 600 nM의 해리 상수(KD)로 인간 PD-L1과 결합하고;

[0071] b. scFv 포맷을 가질 때, 상기 제1 도메인은, 구체적으로 유세포분석법에 의해 확정되는 바에 따르면 PD-L1을 발현하는 세포와 결합하지 않으며, 구체적으로 상기 scFv는 100 μg/ml 미만의 농도로 존재하고;

[0072] c. scFv 포맷을 가질 때, 상기 제1 도메인은

[0073] (i) 구체적으로 NFAT 리포터 유전자 검정에 의해 확정되는 바에 따르면 PD-1과 PD-L1의 결합을 중화하지 않거나, 또는

[0074] (ii) NFAT 리포터 유전자 검정에 의해 확정되는 바에 따르면 0.001 미만, 바람직하게 0.0005 미만의 아벨루맙 역가에 상대적인 역가(상대적 역가)로 PD-1과 PD-L1의 결합을 중화하고, 상기 상대적 역가는 NFAT 리포터 유전자 검정에서 측정되는 바에 따른 아벨루맙의 IC_{50} 값(ng/ml) 대 NFAT 리포터 유전자 검정에서 측정되는 바에 따른 상기 scFv의 IC_{50} 값(ng/ml)의 비인, 다중 특이적 항체.

[0075] 30. 항목 5 내지 항목 29중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 다중 특이적 항체는

[0076] (i) TAA-/PD-L1+ 세포가 존재할 때, 유세포분석 검정에 의해 확정되는 바에 따르면 0.001 미만, 바람직하게는 0.0005 미만의 아벨루맙 역가에 상대적인 역가(상대적 역가)로 PD-L1 및 PD-1 사이의 상호작용을 차단하는 능력을 가지고, 상기 상대적 역가는 유세포분석 검정에서 측정되는 바에 따른 아벨루맙의 IC_{50} 값(ng/ml) 대 유세포분석 검정에서 측정되는 바에 따른 상기 다중 특이적 항체의 IC_{50} 값(ng/ml)의 비이고;

[0077] (ii) TAA+/PD-L1+ 세포가 존재할 때, 유세포분석 검정에 의해 확정되는 바에 따르면 0.001 초과, 바람직하게는 0.05 초과, 더욱 바람직하게 0.1 초과 아벨루맙 역가에 상대적인 역가(상대적 역가)로 PD-L1 및 PD-1 사이의 상호작용을 차단하는 능력을 가지며, 상기 상대적 역가는 유세포분석 검정에서 측정되는 바에 따른 아벨루맙의 IC_{50} 값(ng/ml) 대 유세포분석 검정에서 측정되는 바에 따른 상기 다중 특이적 항체의 IC_{50} 값(ng/ml)의 비인, 다중 특이적 항체.

[0078] 31. 항목 5 내지 항목 30중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서,

[0079] a. scFv 포맷을 가질 때, 상기 제1 도메인은 시차주사형광도측정법에 의해 확정되는 바에 따르면 융점(Tm)이 적어도 65℃바람직하게는 적어도 70℃이고, 구체적으로 상기 scFv는 150 mM NaCl 포함 50 mM 인산염-시트르산염 완충제(pH 6.4)중에 제제화되고;

[0080] b. scFv 포맷을 가질 때, 상기 제1 도메인은 이 scFv 출발 농도 10 mg/ml에서, 4회 연속 동결-해동 주기 후 단

량체 함량 감소율이 3% 미만, 바람직하게는 1% 미만이고, 구체적으로 상기 scFv는 150 mM NaCl을 포함하는 50 mM 인산염 시트르산염 완충제(pH 6.4)중에 제제화되며;

[0081] c. scFv 포맷을 가질 때, 상기 제1 도메인은 이 scFv 출발 농도 10 mg/ml에서, 적어도 2주, 구체적으로는 적어도 4주 동안 4℃에 보관된 후의 단량체 함량 감소율이 10% 미만, 예컨대 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 바람직하게는 5% 미만이고, 구체적으로 상기 scFv는 150 mM NaCl를 포함하는 50 mM 인산염 시트르산염 완충제(pH 6.4)중에 제제화되는, 다중 특이적 항체.

[0082] 32. 상기 항목들 중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 각각의 도메인은 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되,

[0083] a. 상기 VH는 3개의 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 이 순서로 포함하고,

[0084] b. 상기 VL은 3개의 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 이 순서로 포함하는, 다중 특이적 항체.

[0085] 33. 상기 항목들 중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 종양 연관 면역 관문 항원과 특이적으로 결합하는 상기 제1 도메인 및/또는 상기 TAA와 특이적으로 결합하는 상기 제2 도메인, 그리고 선택적으로 면역세포 항원과 특이적으로 결합하는 상기 제3 도메인, 그리고 선택적으로 인간 혈청 알부민(HSA)과 특이적으로 결합하는 추가 도메인은 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 상기 VL은 Vκ 틀 FR1, FR2 및 FR3, 구체적으로 Vκ1 또는 Vκ3 FR1 ~ FR3, 바람직하게 Vκ1 FR1 ~ FR3, 그리고 Vκ FR4, 구체적으로 Vκ1 FR4, Vκ3 FR4 및 Vλ FR4, 구체적으로 서열 번호 145 ~ 서열 번호 152중 임의의 것으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 구체적으로 적어도 90%의 동일성을 보이는 아미노산 서열을 포함하는 Vλ FR4, 바람직하게 서열 번호 145 ~ 서열 번호 152 중 임의의 것에 제시된 바와 같은 Vλ FR4, 바람직하게 서열 번호 145, 146 또는 152에 제시된 바와 같은 Vλ FR4, 더욱 바람직하게는 서열 번호 146 또는 152에 제시된 바와 같은 Vλ FR4로부터 선택되는 틀 FR4를 포함하는, 다중 특이적 항체.

[0086] 34. 상기 항목들 중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 제1 도메인은 서열 번호 1, 2 및 3의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 5, 6 및 7의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함하고, 상기 CDR 서열들중 1개 이상은, 선택적으로 1개 또는 2개의 돌연변이, 구체적으로 알라닌 잔기에 대한 돌연변이를 포함하고, 더욱 구체적으로 (i) 상기 LCDR3은 Q108A(AHo 번호매김에 따름)를 포함하거나, (ii) 상기 LCDR3은 G109A(AHo 번호매김에 따름)를 포함하거나, 또는 (iii) 상기 LCDR3은 Q108A 및 G109A(AHo 번호매김에 따름)를 포함하고/포함하거나 (iv) 상기 HCDR3은 Y112A(AHo 번호매김에 따름)를 포함하는, 다중 특이적 항체.

[0087] 35. 항목 34의 다중 특이적 항체로서, 상기 제1 도메인은 서열 번호 1, 2 및 3의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 5, 6 및 9의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0088] 36. 항목 34의 다중 특이적 항체로서, 상기 제1 도메인은 서열 번호 1, 2 및 3의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 5, 6 및 10의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0089] 37. 항목 35 또는 항목 36의 다중 특이적 항체로서, 상기 제1 도메인은 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하고, 상기 VH는 VH3 또는 VH4, 바람직하게는 VH4인 다중 특이적 항체.

[0090] 38. 항목 35의 다중 특이적 항체로서, 상기 항체는 아미노산 서열인 서열 번호 11과 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH와; 아미노산 서열인 서열 번호 15와 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0091] 39. 항목 38의 다중 특이적 항체로서, 서열 번호 11의 VH 서열과 서열 번호 15의 VL 서열을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0092] 40. 항목 36의 다중 특이적 항체로서, 상기 항체는 아미노산 서열인 서열 번호 11과 적어도 90%, 구체적으로는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH와; 아미노산 서열인 서열 번호 16과 적어도 90%, 구체적으로는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0093] 41. 항목 40의 다중 특이적 항체로서, 서열 번호 11의 VH 서열과 서열 번호 16의 VL 서열을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0094] 42. 상기 항목들 중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 제2 도메인은 (i) 서열 번호 17, 18 및 19의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 20, 21 및 22의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열, 또는 구체적으로 (ii) 서열 번호 27, 28 및 29의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 30, 31 및 32의 LCDR1, LCDR2

및 LCDR3 서열을 포함하고, 상기 CDR 서열들중 1개 이상은 1개 또는 2개의 돌연변이, 구체적으로는 알라닌 잔기에 대한 돌연변이를 선택적으로 포함하는 다중 특이적 항체.

[0095] 43. 항목 42의 다중 특이적 항체로서, 상기 제2 도메인은 (i) 아미노산 서열인 서열 번호 23과 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH와, 아미노산 서열인 서열 번호 25와 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하거나[단 구체적으로 상기 VH는 51번 위치(AHo 번호매김)에 Cys를 포함하고, 상기 VL은 141번 위치(AHo 번호매김)에 Cys를 포함함], 또는 구체적으로 (ii) 아미노산 서열인 서열 번호 33과 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH와, 아미노산 서열인 서열 번호 35와 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는[단 구체적으로 상기 VH는 51번 위치(AHo 번호매김)에 Cys를 포함하고, 상기 VL은 141번 위치(AHo 번호매김)에 Cys를 포함함], 다중 특이적 항체.

[0096] 44. 항목 43의 다중 특이적 항체로서, (i) 서열 번호 24의 VH 서열과 서열 번호 26의 VL 서열, 또는 (ii) 서열 번호 34의 VH 서열과 서열 번호 36의 VL 서열, 구체적으로 서열 번호 34의 VH 서열 및 서열 번호 36의 VL 서열을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0097] 45. 항목 10 내지 항목 44중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, 상기 제3 도메인은 (i) CD3으로 인도되되, 구체적으로 상기 제3 도메인은 서열 번호 37, 38 및 39의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 40, 41 및 42의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함하거나, 또는 (ii) CD137로 인도되되, 구체적으로 상기 제3 도메인은 서열 번호 71, 72 및 73의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 74, 75 및 76의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함하고, 상기 CDR 서열들중 1개 이상은, 선택적으로 1개 또는 2개의 돌연변이, 구체적으로 알라닌 잔기에 대한 돌연변이를 포함하는 다중 특이적 항체.

[0098] 46. 항목 45의 다중 특이적 항체로서, 상기 제3 도메인은 (i) CD3으로 인도되고, 아미노산 서열인 서열 번호 43과 적어도 90%, 구체적으로는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH와, 아미노산 서열인 서열 번호 44와 적어도 90%, 구체적으로는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하거나, 또는 (ii) CD137로 인도되고, 아미노산 서열인 서열 번호 77과 적어도 90%, 구체적으로는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH와, 아미노산 서열인 서열 번호 78과 적어도 90%, 구체적으로는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0099] 47. 항목 46의 다중 특이적 항체로서, (i) CD3으로 인도되고, 서열 번호 43의 VH 서열과 서열 번호 44의 VL 서열을 포함하거나, (ii) CD137로 인도되고, 서열 번호 77의 VH 서열과 서열 번호 78의 VL 서열을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0100] 48. 항목 21 내지 항목 28중 임의의 하나의 다중 특이적 항체로서, HSA와 특이적으로 결합하는 상기 도메인은 (i) 서열 번호 45, 46 및 47의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 48, 49 및 50의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열, (ii) 서열 번호 53, 54 및 55의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 56, 57 및 58의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열 또는 (iii) 서열 번호 61, 62 및 63의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 64, 65 및 66의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열을 포함하되, 상기 CDR 서열들중 1개 이상은, 선택적으로 1개 또는 2개의 돌연변이, 구체적으로 알라닌 잔기에 대한 돌연변이를 포함하는 다중 특이적 항체.

[0101] 49. 항목 48의 다중 특이적 항체로서, HSA와 특이적으로 결합하는 상기 도메인은 (i) 아미노산 서열인 서열 번호 51과 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH와, 아미노산 서열인 서열 번호 52와 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (ii) 아미노산 서열인 서열 번호 59와 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH와, 아미노산 서열인 서열 번호 60과 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; (iii) 아미노산 서열인 서열 번호 67과 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH와, 아미노산 서열인 서열 번호 69와 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는 (iv) 아미노산 서열인 서열 번호 68과 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH와, 아미노산 서열인 서열 번호 70과 적어도 90%, 구체적으로 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0102] 50. 항목 49의 다중 특이적 항체로서, (i) 서열 번호 51의 VH 서열 및 서열 번호 52의 VL 서열; (ii) 서열 번호 59의 VH 서열 및 서열 번호 60의 VL 서열; (iii) 서열 번호 67의 VH 서열 및 서열 번호 69의 VL 서열; 또는 (iv) 서열 번호 68의 VH 서열 및 서열 번호 70의 VL 서열을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0103] 51. 상기 항목들 중 임의의 것의 다중 특이적 항체로서, 이 항체는 2개 사슬의 조합을 포함하되, 이 사슬 각각은 (i) 서열 번호 79 및 80; 서열 번호 81 및 82, 서열 번호 83 및 84, 서열 번호 85 및 86, 서열 번호 87 및 88, 서열 번호 89 및 90, 서열 번호 91 및 92, 서열 번호 93 및 94, 서열 번호 95 및 96, 서열 번호 97 및 98, 서열 번호 99 및 100, 서열 번호 101 및 102, 서열 번호 103 및 104, 서열 번호 105 및 106, 서열 번호 107 및 108, 서열 번호 109 및 110, 서열 번호 111 및 112, 서열 번호 113 및 114, 서열 번호 123 및 124, 서열 번호 125 및 126, 서열 번호 127 및 128, 서열 번호 129 및 130, 서열 번호 131 및 132, 서열 번호 133 및 134, 그리고 서열 번호 135 및 136으로부터 선택되는 사슬들 조합의 서열, 또는 서열 번호 115 ~ 136으로부터 선택되는 서열들중 1개에 포함된 서열들 조합, 구체적으로 서열 번호 123 및 124의 사슬들 조합, 또는 서열 번호 127 및 128의 사슬들 조합에 대해 적어도 80%의 동일성, 구체적으로 적어도 90%의 동일성, 더욱 구체적으로 적어도 95%의 동일성, 예컨대 100%의 동일성을 보이는 아미노산 서열을 가지고, 이 항체는

[0104] (i) 서열 번호 1, 2 및 3, 또는 서열 번호 1, 2 및 4의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 5, 6 및 7, 서열 번호 5, 6 및 8, 서열 번호 5, 6 및 9, 구체적으로 서열 번호 5, 6 및 10의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 서열 각각을 포함하고, PD-L1과 특이적으로 결합하는 제1 도메인;

[0105] (ii) (i) 서열 번호 17, 18 및 19의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 20, 21 및 22의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 서열 각각, 또는 구체적으로 (ii) 서열 번호 27, 28 및 29의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 서열 각각, 및 서열 번호 30, 31 및 32의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 서열 각각을 포함하고, HER2와 특이적으로 결합하는 제2 도메인;

[0106] (iii) 선택적으로는, (i) 서열 번호 37, 38 및 39의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 40, 41 및 42의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 서열 각각을 포함하는 CD3, 또는 (ii) 서열 번호 71, 72 및 73의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 74, 75 및 76의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 서열 각각을 포함하는 CD137과 특이적으로 결합하는 제3 도메인; 및

[0107] (iv) 선택적으로는, (i) 서열 번호 45, 46 및 47의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 48, 49 및 50의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 서열 각각, (ii) 서열 번호 53, 54 및 55의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 56, 57 및 58의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 서열 각각, 또는 (iii) 서열 번호 61, 62 및 63의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 서열 각각과, 서열 번호 64, 65 및 66의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 서열 각각을 포함하고, HSA와 특이적으로 결합하는 추가 도메인

[0108] 을 포함하는 다중 특이적 항체.

[0109] 52. (i) 항목 1 내지 항목 51중 임의의 하나의 다중 특이적 항체와, (ii) (iia) TAA로 인도되는 항체, 구체적으로 HER2로 인도되는 항체, 구체적으로 트라스투주맙, (iib) 종양 연관 면역 관문 항원이 아니고/아니거나, T 세포 또는 NK 세포상에 존재하는 면역 관문 항원의 조정제 및 (iic) 혈관신생 조정제로부터 선택되는 제2 화합물을 포함하는 조합.

[0110] 53. 항목 52의 조합으로서, 상기 조정제는 항체인 조합.

[0111] 54. 항목 52 또는 항목 53의 조합으로서, 상기 조정제는 효현제이고, 상기 면역 관문 항원은 면역세포 항원인 조합.

[0112] 55. 항목 54의 조합으로서, 상기 면역세포 항원은 CD28, ICOS, HVEM, CD27, OX40, DR3, GITR, CD30, SLAM, CD2, 2B4, TIM1, TIM2, CD226, CTLA4, PD-1, 림프구 활성화 유전자 3, 및 T 세포 면역글로불린 뮤신-3, BTLA, TIM3, TIGIT, CD160, LAG3, LAIR1, B7-1 및 B7-H1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조합.

[0113] 56. 항목 55의 조합으로서, 상기 자극 면역세포 항원은 CD3 또는 CD137, 구체적으로 CD3인 조합.

[0114] 57. 항목 52 또는 항목 53의 조합으로서, 상기 조정제는 억제제이고, 상기 면역세포 항원은 억제 면역 관문 항원인 조합.

[0115] 58. 항목 57의 조합으로서, 상기 억제 면역세포 항원은 세포 독성 T 림프구 연관 단백질 4(CTLA4), PD-1, 림프구 활성화 유전자 3 및 T 세포 면역글로불린 뮤신-3으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게 상기 억제 면역 관문 항원은 세포 독성 T 림프구 연관 단백질 4(CTLA4)이고, 더욱 바람직하게 상기 조정제는 이필리무맙인 조합.

[0116] 59. (i) 항목 1 내지 항목 51중 임의의 하나의 다중 특이적 항체와, (ii) TAA에 대해 유도된 항체를 포함하는

조합.

[0117] 60. 항목 59의 조합으로서, 상기 TAA는 HER2 및 메소텔린으로부터 선택되거나, 구체적으로 HER2이고, 구체적으로 상기 항체는 트라스투주맙인 조합.

[0118] 61. 항목 1 내지 항목 51중 임의의 하나의 다중 특이적 항체, 또는 항목 52 내지 항목 60중 임의의 하나의 조합, 그리고 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

[0119] 62. 항목 29, 항목 30 및 항목 34 내지 항목 41중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 PD-L1 결합 도메인.

[0120] 63. 항목 42 내지 항목 44중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 HER2 결합 도메인.

[0121] 64. 항목 45(i) 내지 항목 47(i)중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 CD3 결합 도메인.

[0122] 65. 항목 45(ii) 내지 항목 47(ii)중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 CD137 결합 도메인.

[0123] 66. 항목 48 내지 항목 50 중 임의의 하나에 정의된 바와 같은 HSA 결합 도메인.

[0124] 67. 의약으로서 사용하기 위한 것들로서, 항목 1 내지 항목 51중 임의의 하나의 다중 특이적 항체, 항목 52 내지 항목 60중 임의의 하나의 조합, 또는 항목 62 내지 항목 66중 임의의 하나의 결합 도메인.

[0125] 68. 암 치료가 필요한 대상체에서 암 치료에 사용하기 위한 것으로서, 항목 1 내지 항목 51중 임의의 하나의 다중 특이적 항체, 항목 52 내지 항목 60중 임의의 하나의 조합, 항목 61의 약학 조성물, 또는 항목 62 내지 항목 66중 임의의 하나의 결합 도메인.

[0126] 69. 항목 1 내지 항목 51중 임의의 하나의 다중 특이적 항체, 항목 52 내지 항목 60중 임의의 하나의 조합, 항목 61의 약학 조성물, 또는 항목 62 내지 항목 66중 임의의 하나의 결합 도메인의 용도로서, 암 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하기 위한 용도.

[0127] 70. 항목 1 내지 항목 51중 임의의 하나의 다중 특이적 항체, 항목 52 내지 항목 60중 임의의 하나의 조합, 항목 61의 약학 조성물, 또는 항목 62 내지 항목 66중 임의의 하나의 결합 도메인의 용도로서, 암 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하기 위한 의약을 제조함에 있어서의 용도.

[0128] 71. 항목 1 내지 항목 51, 항목 67 및 항목 68중 임의의 하나의 다중 특이적 항체, 항목 52 내지 항목 60중 임의의 하나의 조합, 항목 61의 약학 조성물 또는 항목 62 내지 항목 66중 임의의 하나의 결합 도메인 치료적 유효량만큼을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법, 또는 항목 69 또는 항목 70의 용도로서, 상기 암은 상기 TAA 및 상기 종양 연관 면역 관문 항원에 대해 양성인 암이고, 구체적으로 상기 암은 TAA^+/PDL^+이고, 더욱 구체적으로 상기 암은 $HER2^+/PD\text{-}L1^+$인 방법 또는 용도.

[0129] 72. 항목 68의 다중 특이적 항체, 항목 69 또는 항목 70의 용도, 또는 항목 71의 방법으로서, 상기 암은 HER2 및 PD-L1 양성인 암이고, 상기 암은 표준치료치료제(standard of care therapy), 구체적으로 트라스투주맙에 반응을 보이지 않는 다중 특이적 항체, 용도 또는 방법.

[0130] 73. 항목 1 내지 항목 51중 임의의 하나의 다중 특이적 항체 또는 항목 62 내지 항목 66중 임의의 하나의 결합 도메인을 암호화하는 핵산.

[0131] 74. 항목 73의 핵산을 포함하는 벡터.

[0132] 75. 항목 73의 핵산 또는 항목 74의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

[0133] 76. 항목 1 내지 항목 51중 임의의 하나의 다중 특이적 항체, 항목 62 내지 항목 66 중 임의의 하나의 결합 도메인을 제조하는 방법으로서, 항목 1 내지 항목 51중 임의의 하나의 다중 특이적 항체, 항목 62 내지 항목 66중 임의의 하나의 결합 도메인을 암호화하는 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는 방법.

[0134] 77. 항목 1 내지 항목 51중 임의의 하나의 다중 특이적 항체, 항목 52 내지 항목 60중 임의의 하나의 조합, 항목 61의 약학 조성물 또는 항목 62 내지 항목 66중 임의의 하나의 결합 도메인을 포함하는 키트.

[0135] 78. 항목 1 내지 항목 50중 임의의 것의 다중 특이적 항체로서, 상기 항체는 2개 사슬의 조합, 서열 번호 79 및 80; 서열 번호 81 및 82, 서열 번호 83 및 84, 서열 번호 85 및 86, 서열 번호 87 및 88, 서열 번호 89 및 90, 서열 번호 91 및 92, 서열 번호 93 및 94, 서열 번호 95 및 96, 서열 번호 97 및 98, 서열 번호 99 및 100, 서

열 번호 101 및 102, 서열 번호 103 및 104, 서열 번호 105 및 106, 서열 번호 107 및 108, 서열 번호 109 및 110, 서열 번호 111 및 112, 서열 번호 113 및 114, 서열 번호 123 및 124, 서열 번호 125 및 126, 서열 번호 127 및 128, 서열 번호 129 및 130, 서열 번호 131 및 132, 서열 번호 133 및 134, 및 서열 번호 135 및 136으로부터 선택되는 사슬 조합, 또는 서열 번호 115 ~ 136으로부터 선택되는 서열들중 1개에 포함된 서열들 조합, 구체적으로 서열 번호 123 및 124의 사슬 조합 또는 서열 번호 127 및 128의 사슬 조합을 포함하는 다중 특이적 항체.

도면의 간단한 설명

[0136] **도 1:** 유세포분석에 의해 평가된, PD-L1 발현 세포와의 결합. (A) PRO1434 및 (B) PRO1494와 PD-L1 발현 세포의 결합. PRO830은 참조기준으로서 사용되었다. PRO1434는 100 μg/ml일 때에만 신호를 보였던 반면, 결합은 PRO1494 3.5 μg/ml일 때 관찰되었다.

도 2: NFAT 리포터 유전자 검정에서의 PD-1/PD-L1 상호작용 차단. (A) PRO1434 및 (B) PRO1494에 의한 PD-L1 중화. 아벨루맙은 참조기준으로서 사용되었다. 시험된 두 분자가 최고 시험 농도(162 μg/ml)일 때, PD-1과 PD-L1의 상호작용에 대한 부분 중화만이 관찰되었다.

도 3: 다중 특이적 항체의 아키텍처(architecture). 3개의 상이한 다중 특이적 포맷 트리바디, DVD-트리바디 및 MATCH-4의 개략도와 설명. 표 14는, 상이한 제조 분자에 포함된 도메인과, 이 도메인의 분자내 위치선정(positioning)을 제시하고 있다. 상이한 도메인에 대한 표적은 트라스투주맙: Her2; 클론 14-11-D07: IL23R; 클론 23-13-A01: 인간/마우스 혈청 알부민; 클론 28-21-D09: CD3e; 클론 33-02-G02 및 이의 돌연변이체: PD-L1이다. 개별 도메인들을 연결하는 Gly-Ser 링커 서열이 도면에 명시되어 있다.

도 4: Her2 발현 세포상 PD-1/PD-L1 상호작용의 차단. 아벨루맙, PRO1454, PRO1456 및 PRO1497이 그 농도가 증가하면서 존재할 때, PD-1과, (A) PD-L1 및 Her2 발현 세포(HCC1954) 또는 (B) Her2가 유의미하게 발현되지 않는 PD-L1 발현 세포(HCC827)의 결합 억제. PRO1454는, PD-L1/Her2 고발현 세포(HCC1954)상 PD-L1과 PD-1의 결합을 IC_{50} 205 ng/ml로 억제할 뿐 아니라, PD-L1 발현 세포(HCC827) 상 PD-L1과 PD-1의 결합을 IC_{50} 1204 ng/ml로 억제한다. 50배 더 작은 친화성을 보이는 항 PD-L1 도메인 함유 PRO1497은 Her2/PD-L1 발현 세포와 PD-1의 결합을, PRO1454의 역가와 거의 동일한 역가로 억제하였지만, 시험 농도일 때 PD-L1만을 발현하는 세포와 PD-1의 결합은 단지 매우 약하게 억제함을 보였다. 항 PD-L1 도메인을 함유하지 않는 PRO1456은 두 세포주상에서 PD-1 결합에 영향을 주지 않았다. 데이터는 S자형 4PL 피트(GraphPad Prism)가 사용되어 피팅(fitting)되었다.

도 5: 인간 혈청 알부민 존재하에 Her2 발현 세포상 PD-1/PD-L1 상호작용의 차단. A) 아벨루맙, 니볼루맙, PRO1543 (Her2xCD3xHSAxPD-L1 저친화성) 및 PRO1546(HER2xCD3xHSAxIL23R)이 그 농도가 증가하면서 존재할 때, PD-L1 및 Her2를 발현하는 세포(HCC1954)와 PD-1의 결합의 억제. B) Her2를 유의미하게 발현하지 않고, PD-L1을 발현하는 세포(HCC827)와 PD-1의 결합의 억제. PRO1543은 배타적으로 PD-L1/Her2 고발현 세포상에서만 PD-L1과 PD-1의 결합을 IC_{50} 값 600 ng/ml으로 억제하였다. 항 PD-L1 도메인을 함유하지 않는 PRO1546은 두 세포주상에서의 PD-1과의 결합에 영향을 주지 않았다. 데이터는 S자형 4PL 피트(GraphPad Prism)가 사용되어 피팅되었다.

도 6: 인간 혈청 알부민이 존재할 때 NFAT-루시퍼라아제 리포터 유전자 검정에서 평가된, PRO1454 또는 PRO1497에 의한 CD3 활성화와, 이에 부수적인 PD-L1 차단. A) PD-L1/Her2 발현 세포(HCC1954)가 존재할 때, PRO1454 및 PRO1456은 Jurkat 세포에서 CD3 신호전달을 유사한 EC_{50}으로 활성화하였지만, 최대 활성화능능은 PRO1454, 즉 저친화성 항 PD-L1 도메인을 운반하는 분자에 의할 때가, 항 PD-L1 도메인 대신에 항 IL23R 더미 도메인(dummy domain)을 함유하는 PRO1456에 의할 때보다 더 컸다. 이는, PRO1454가 Her2 및 PD-L1을 공동발현하는 세포가 존재할 때 면역 시냅스내에서 PD-L1을 차단함과 동시에 CD3을 활성화함을 암시한다. 항 Her2 도메인은 운반하지 않지만, 저친화성 항 PD-L1 도메인은 운반하는 분자인 PRO1455(33-03-G02 G109A)에 의해서는 더 약한 활성화가 관찰되었다. B) 알라닌 돌연변이 2개(Q108A 및 G109A)를 운반하고, 친화성이 A)에서 시험된 분자에 통합된 도메인의 친화성보다 적어도 50배 더 작은 항 PD-L1 도메인 함유 트리바디 분자 PRO1497과, 대응 대조군이 시험되었다. 이러한 분자들의 경우, PD-L1을 차단함과 동시에 CD3을 활성화하였는데, 그 이유는 저친화성 항 PD-L1 도메인을 함유하는 PRO1497이, 이 도메인 대신 항 IL23R 도메인을 함유하는 PRO1456의 최대 활성화능능보다 더 큰 최대 활성화능능을 유도하였기 때문이다. PRO1455와는 대조적으로, PRO1498은 훨씬 더 약한 활성화를 촉발하였는데, 그 이유는 이에 통합된 항 PD-L1 도메인의 친화성이 훨씬 더 작았기 때문이다. 발광도는 Jurkat 리포터 세포 첨가후 5시간 경과시에 판독되었고, 데이터는 S자형 4PL 피트(GraphPad Prism)가 사용되어 피팅되

었다.

도 7: 인간 혈청 알부민 존재하에 NFAT-루시퍼라아제 리포터 유전자 검정에서 평가된 PRO1543에 의한 CD3 활성화 및 이에 수반되는 PD-L1 차단. A) PD-L1/ Her2 발현 세포(HCC1954)가 존재할 때, PRO1543 및 PRO1557은 Jurkat 세포내 CD3 신호전달을 유사한 EC_{50}으로 활성화하였지만, 최대 활성화능능은, 항 PD-L1 도메인대신 항 IL23R 더미 도메인을 함유하는 PRO1557에 의할 때보다 저친화성 항 PD-L1 도메인을 운반하는 분자 PRO1543에 의할 때가 더 컸다. 이 점은, Her2와 PD-L1을 공동발현하는 세포가 존재할 때 PRO1543이 면역학적 시냅스내에서 PD-L1을 차단함과 동시에 CD3을 활성화함을 암시한다. 이러한 관찰결과는, 니볼루맙 1 μg/ml를 모든 분자에 첨가하여, PRO1557 및 PRO1543이 존재할 때 PRO1543 단독일 때와 유사한 최대 활성화능능을 달성시킴으로써 추가로 뒷받침되었으며, 이는 PRO1543에 의해 PD-L1/PD-1이 완전히 차단됨을 확인시켜준다. 항 Her2 도메인은 운반하지 않지만 저친화성 항 PD-L1 도메인을 운반하는 분자 PRO1546에 대해서는 활성화가 관찰되지 않았다. B) PD-L1 발현 CHO 세포가 존재할 때 항 Her2 도메인이 존재하는지 여부와는 독립적으로, 항 PD-L1 도메인을 운반하지 않는 분자(PRO1543 및 PRO1546)에 대해서는 활성화가 관찰되지 않았다. PRO1557은 항 PD-L1 도메인을 함유하지 않았으므로, 이 분자에 의해서는 활성화가 관찰되지 않았다. 발광도는 Jurkat 리포터 세포 추가후 5시간 경과시 판독되었으며, 데이터는 S자형 4PL 피트(GraphPad Prism)가 사용되어 피팅되었다.

도 8: HCC827 종양 세포(HER2저, PD-L1+)와의 공동항온처리후 PRO1543, PRO1895 및 대조군 분자 PRO2290이 존재할 때, CD69가 상향조절되는 것에 의해 측정된 바와 같은 CD8+ T 세포의 활성화.

도 9: HCC1954 종양 세포(HER2고, PD-L1+)와의 공동항온처리후 PRO1543, PRO1895 및 대조군 분자 PRO2290이 존재할 때, CD69가 상향조절되는 것에 의해 측정된 바와 같은 CD8+ T 세포의 활성화.

도 10: CD4+ 및 CD8+ T 세포의 생존율. CD4+ T 세포(A) 및 CD8+ T 세포(B)의 생존율은 시험 분자가 최고 농도로 존재할 때 단지 5% ~ 10%만큼만 감소하였을 뿐이었다. CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포는 PD-L1/Her2 고발현 암세포(HCC1954)가 존재할 때 PBMC의 세포독성 평가 개시후 40시간 경과시 형광 표지화 항체로 염색되었으며, 유세포분석법으로 분석되었다. 16시간 경과후 유사한 데이터가 얻어졌다.

도 11: T 세포는, A) $Her2^{+++}$/$PD\text{-}L1^{+}$ HCC1954 및 B) $Her2^{+}$/$PD\text{-}L1^{-}$ MCF-7이 존재할 때 표적 세포 사멸과 CD8+ 세포 활성화를 매개하였다. 이 검정에서, 새로이 단리된 인간 PBMC는 상이한 시험 분자가 존재할 때 명시된 표적 세포와 함께 16시간 동안 공동배양되었다. PRO1543은, Her2/CD3 scDb(PRO957)에 비하여$Her2^{+++}$/$PD\text{-}L1^{+}$에 대해 50배 ~ 100배 더 우수한 역가를 보였던 것에 비하여, PD-L1 음성 세포에 대해서는 단지 약간 상이한 역가를 보였음이 관찰되었다. 이러한 세포에서 PD-L1 차단에 대한 EC_{50}은 표적 세포 용해에 대한 EC_{50}보다 훨씬 더 높았으므로, 항 PD-L1 도메인 함유 분자의 활성 개선은 증가한 결합능으로 말미암을 가능성이 매우 높다. 결과적으로, Her2 및 PD-L1 이중 양성 세포에의 결합은 Her2 발현 PD-L1 음성 세포에의 결합보다 더 강하다. 이러한 결합능(avidity)은 PD-L1 음성 Her2 발현 정상 세포에 대한 역가가 아닌, 종양 세포(Her2/PD-L1 이중 양성)에 대한 역가를 선택적으로 개선시키므로, 치료적 윈도우(therapeutic window)를 확대시킨다.

도 12: A) $Her2^{+/-}$/$PD\text{-}L1^{+}$ HCC827 및 B) $Her2^{-}$/$PD\text{-}L1^{+}$ CHO PD-L1 세포가 존재할 때, T 세포는 표적 세포 사멸과 CD8+ 세포 활성화를 매개하였다. 새로 단리된 인간 PBMC는 상이한 분자들의 존재하에 16시간 동안 명시된 표적 세포와 함께 공동배양되었다. PRO1543은 $Her2^{+/-}$/$PD\text{-}L1^{+}$에 대해 Her2/CD3 scDb보다 20배 더 우수한 역가를 보였다. Her2 음성 PD-L1 양성 세포의 존재하에서 저친화성 PD-L1 도메인을 보유하는 MATCH4가 고농도로 존재할 때 단지 소폭의 표적 세포 사멸과 CD8+ 세포 활성화가 관찰되었는데, 이는 매우 광범위한 치료적 윈도우를 제공한다.

도 13: 인간 PBMC 치환 NOG 마우스에 HCC1954 유방관 암종 세포(각각 n=8)가 이식되었다. 마우스는 당일, 5일차, 10일차, 15일차, 20일차, 25일차 및 30일차(수직 점선)에 처리되었다. 종양 생장 및 체중은 매주 2회 기록되었다. PRO1678 scMATCH3은 유효 종양 표적화 PD-L1 차단을 보여주는 니볼루맙의 항종양 효과와 유사한 항종양 효과를 가졌다. PRO1543 MATCH4 치료제는 니볼루맙/트라스투주맙의 조합보다 더 큰 항종양 효능을 유도하였다.

도 14: 다중 특이적 분자의 디자인. 3개의 상이한 다중 특이적 항체 포맷을 가지는 트리바디, DVD-트리바디 및 MATCH-4의 개략도 및 설명. 표 25는, 제조된 상이한 분자의 도메인 조성과 이 도메인의 분자내 위치선정을 제시한다. 상이한 도메인에 대한 표적은 다음과 같다: 트라스투주맙: Her2; 클론 14-11-D07: IL23R; 클론 23-13-

A01: 인간/마우스 SA; 클론 28-21-D09: CD3e; 클론 33-02-G02 및 이의 돌연변이체: PD-L1. 개별 도메인들을 연결하는 Gly-Ser 링커 서열은 도면에 도시되어 있다.

도 15: NF-kB Jurkat 리포터 세포내 CD137 신호 활성에 대한 PRO1993의 영향. HCC1954가 존재할 때(Her2 및 PD-L1 발현 수준이 높을 때), 그리고 HCC827이 존재할 때(Her2 발현 수준은 낮지만, PD-L1 발현 수준은 높을 때), Jurkat 세포와 PRO1993의 24시간 항온처리 후, CD137 신호전달 활성은 발광도 검출로써 평가되었다. PRO1993은 Her2 고발현 HCC1954 세포가 존재할 때 CD137 신호전달을 활성화하였던 반면, Her2 발현 HCC827이 낮은 수준으로 존재할 때에는 CD137 신호전달은 단지 약간만 활성화된 것이 관찰되었다. 데이터는 S자형 4PL 피트(GraphPad Prism)가 사용되어 피팅되었다.

도 16: 인간 혈청 알부민이 존재할 때 Her2 발현 세포에서의 PD-1/PD-L1 상호작용 차단. 아벨루맙과 PRO1993(Her2xCD137xHSAxPD-L1$_{저친화성}$)이 그 농도가 증가하며 존재할 때, (A) PD-L1을 발현하고 높은 Her2 수준을 보이는 세포(HCC1954) 또는 (B) PD-L1을 발현하고 낮은 Her2 수준을 보이는 세포(HCC827)에 대한 PD-1 결합 수준. PRO1993은 IC_{50} 값 166.7 ng/ml로 PD-L1/Her2 고발현 세포상 PD-L1과 PD-1의 결합을 억제하는 반면, HCC827 세포에서 PD-1 결합의 억제는 발견되지 않았다. 비교로서, 아벨루맙은 이러한 상호작용을 IC_{50} 127.7 ng/ml(HCC1954)로, 그리고 46.03 ng/ml(HCC827)로 억제하였다. 데이터는 S자형 4PL 피트(GraphPad Prism)가 사용되어 피팅되었다.

도 17: scDb-scFv 분자의 디자인. scDb-scFv 분자의 개략도 및 설명.

도 18: 인간 혈청 알부민이 존재할 때 Her2 발현 세포상 PD-1/PD-L1 상호작용의 차단. 아벨루맙과 PRO1678(Her2xHSAxPD-L1$_{저친화성}$)이 그 농도가 증가하며 존재할 때, (A) PD-L1을 발현하고 높은 Her2 수준을 보이는 세포(HCC1954) 또는 (B) PD-L1을 발현하고 낮은 Her2 수준을 보이는 세포(HCC827)에 대한 PD-1 결합 수준. PRO1678은 PD-L1 발현 세포(HCC827)에서보다 PD-L1/Her2 고발현 세포에서 PD-1과 PD-L1의 결합을 100배 더 우수한 역가로 억제한다(IC_{50} 값 428.2 ng/ml). 비교로서, 아벨루맙은 이러한 상호작용을 IC_{50} 127.7 ng/ml(HCC1954)로, 그리고 46.03 ng/ml(HCC827)로 억제하였다. 데이터는 S자형 4PL 피트(GraphPad Prism)가 사용되어 피팅되었다.

도 19: MATCH4 분자 PRO1543 및 PRO1895와, SK-OV3, MCF-7 및 CHO PD-L1 세포의 원형질막상 결합. MATCH4 분자 PRO1543 및 PRO1895 및 임상 단계에 있는 항 HER2 항체 트라스투주맙 및 퍼투주맙의, SK-OV3(좌측 상단), MCF-7(우측상단) 및 CHO PD-L1(우측 하단)에 대한 농도 반응 곡선. MATCH4 분자는 HER2를 높은 수준으로 발현하는 SK-OV3 세포와 임상 단계에 있는 항체인 트라스투주맙 및 퍼투주맙의 겉보기 결합 친화성과 거의 동일한 겉보기 결합 친화성으로 결합하였다. 다른 한편, MCF-7 세포와의 결합이 평가되었을 때, MATCH4 분자의 겉보기 결합 친화성은 트라스투주맙 및 퍼투주맙의 겉보기 결합 친화성보다 떨어졌다.

도 20: MATCH4 분자 PRO1543 및 PRO1895와, IFNy 자극 HCC1954 세포 및 HCC827 세포의 원형질막상 결합. MATCH4 분자 PRO1543 및 PRO1895 및 임상 단계에 있는 항 HER2 항체 트라스투주맙 및 퍼투주맙의, HCC1954(좌측) 및 HCC827(우측)에 대한 농도 반응 곡선. 세포는 24시간 동안 IFNy 10 ng/ml로 자극된 후, 유세포분석으로 시험되었다. HER2 및 PD-L1을 높은 수준으로 발현하는 HCC1954 세포와의 결합이 평가되었을 때, MATCH4 분자의 겉보기 결합 친화성은 트라스투주맙과 퍼투주맙의 겉보기 결합 친화성보다 떨어졌다. 다른 한편, 겉보기 결합 친화성이 임상 단계에 있는 항체인 트라스투주맙 및 퍼투주맙(우측)의 겉보기 결합 친화성과 유사한 MATCH4 분자는 HER2는 낮은 수준으로, 그리고 PD-L1은 높은 수준으로 발현하는 HCC827 세포에 결합하였다. 우측에 도시된 그래프에서, 곡선을 피팅하는데 PRO1543 및 PRO1895가 최고 농도로 사용되었음에 주목한다.

도 21: 트라스투주맙과 퍼투주맙이 존재할 때, MATCH4 분자 PRO1543 및 PRO1895와, SK-OV3 세포의 원형질막상 결합. 트라스투주맙 또는 퍼투주맙이 첨가되었을 때 또는 첨가되지 않았을 때 MATCH4 분자 PRO1543(좌측) 및 PRO1895(우측)의 농도 반응 곡선을 보여준다. 세포는 1시간 동안 50 nM 트라스투주맙 또는 퍼투주맙과 함께 항온처리되었으며, 이후 MATCH4 분자가 첨가되었다. 그 다음, 유세포분석을 통해 PRO1543 및 PRO1895의 원형질막상 결합이 평가되었다. PRO1543은 단독으로 적용되었을 때, 그리고 퍼투주맙의 존재하에 시험되었을 때, HER2 발현 SK-OV3 세포와의 결합을 보였다. 다른 한편, PRO1895는 트라스투주맙이 존재할 때, 그리고 단독으로 시험될 때, 세포와의 결합을 보였다. 트라스투주맙 또는 퍼투주맙 각각의 존재하에 PRO1543과 PRO1895가 시험되었을 때 결합은 관찰되지 않았다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0137] 비록 종양 연관 면역 관문 항원, 예컨대 PD-1과 이의 동족 리간드, 예컨대 PD-L1의 상호작용을 억제하는 치료 항체를 이용하는 것은 매우 전도유망한 치료 전략임에도 불구, 이 항체는 독성이 크다는 점과 부작용을 발생시킨다는 난관을 수반한다. 그러므로 종양 연관 면역 관문 항원과, 그 동족 리간드의 상호작용을 억제하는 신규 접근법으로서, 현재 사용 가능한 접근법에 비해 용량 제한 독성 및 부작용 발생률이 낮은 접근법이 의료 분야에 필요하다.

[0138] 본 발명은 작은 친화성으로 종양 연관 면역 관문 항원과 특이적으로 결합하는 적어도 제1의 도메인과, 종양 연관 항원(TAA)과 특이적으로 결합하는 적어도 제2의 도메인을 포함하는 다중 특이적 항체를 제공한다. 본 발명의 다중 특이적 항체는, 상기 TAA와 특이적으로 결합하는 상기 제1 도메인, 그리고 동일 표적 세포상에 존재하는 상기 종양 연관 면역 관문 항원에 대한 결합능 효과(avidity effect)로 말미암은 상기 저친화성 결합 도메인의 동시 결합에 의해 상기 TAA를 전시하는 표적 세포와 결합할 수 있으며, 그 결과 상기 종양 연관 면역 관문 항원의 상호작용이 억제된다. 상기 제1 도메인의 작은 친화성으로 말미암아, 상기 종양 연관 면역 관문 항원만 전시할 뿐, 상기 TAA는 전시하지 않는 비 표적 세포와의 특이적 결합은 그 어떠한 유관한 정도로도 일어나지 않는다. 그러므로, 본 발명의 다중 특이적 항체는 비표적 세포화 상호작용하지 않고 상기 표적 세포상 상기 종양 연관 면역 관문 항원의 강력한 신호전달을 매개하는 능력, 예컨대 자체의 효현 능력을 가지므로, 본 발명의 다중 특이적 항체 치료는 TAA를 발현하지 않는 세포의 고갈을 유도하지 않는다.

[0139] 뿐 아니라, 놀랍게도 (a) 적어도 상기 제1의 도메인, (b) 적어도 상기 제2의 도메인, 그리고 (c) 면역세포 항원과 특이적으로 결합하는, 적어도 제3의 도메인을 포함하는 본 발명의 다중 특이적 항체는, 실시예 및 첨부 도면에 보인 바와 같은 추가의 유리한 특성들을 나타내었음이 확인되었다. 더욱이 반감기 연장 항 HSA 도메인의 선택적 추가는 편리한 투여를 가능하게 할 뿐 아니라, 이 분자의 종양 미세환경으로의 전달을 촉진할 것이다.

[0140] 그러므로 본 발명의 다중 특이적 항체는 종래의 조성물 및 치료제와는 구별되는 치료 이점을 제공한다.

[0141] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명에 속하는 분야의 당 업자에 의해 통상 이해되는 의미와 동일한 의미를 가진다.

[0142] "~를 포함하는(comprising)" 및 "~를 포함하는(including)"과 같은 용어들은, 달리 명시되지 않는 한 본원에서 자체에 제약을 두지 않고 비제한적 의미로 사용된다. 이처럼 비제한적 의미로 사용되는 것과 관련하였을 때, "~를 포함하는(comprising)"이란 용어는 이보다 더 협소한 범위를 나타내는 용어 "~로 이루어진(consisting of)"을 포함한다.

[0143] 본 발명을 기술하는 내용(특히 하기 특허청구의 범위의 청구항들의 내용) 중 "하나의" 및 "한" 및 "본", 그리고 이와 유사한 용어는, 본원에 달리 명시되어 있거나 내용에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 단수의 것과 복수의 것 둘 다를 아우르는 것으로 해석되어야 할 것이다. 예를 들어 "하나의 세포"란 용어는, 세포들의 혼합물을 비롯한 복수의 세포를 포함한다. 복수의 형태가 화합물 및 염 등에 대해 사용되는 경우, 이는 단일 화합물 또는 염 등을 의미하기도 한다.

[0144] 일 양태에서, 본 발명은 작은 친화성으로 종양 연관 면역 관문 항원에 특이적으로 결합하는 적어도 제1의 도메인과, 종양 연관 항원(TAA)에 특이적으로 결합하는 적어도 재2의 도메인을 포함하는 다중 특이적 항체에 관한 것이다.

[0145] 본원에 사용된 바와 같은 "항체" 등의 용어는 전항체 또는 이의 단일 사슬; 및 임의의 항원 결합 단편(즉 "항원 결합부") 또는 이의 단일 사슬; 및 항체 CDR, VH 영역들 또는 VL 영역들을 포함하는 분자(예컨대 다중 특이적 항체(이에 한정되는 것은 아님))를 포함한다. 자연 발생 "전항체"는 적어도 2개의 중(H) 쇄 및 2개의 경(L) 쇄가 이황화 결합에 의해 상호 연결되어 포함되어 있는 당단백질이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 VH로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성되어 있다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, 즉 CH1, CH2 및 CH3로 구성되어 있다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 VL로서 약칭됨)과 경쇄 불변 영역으로 구성되어 있다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, 즉 CL로 구성되어 있다. VH 영역 및 VL 영역은 추가로, 틀 영역(FR)이라 칭하여지는 더욱 잘 보존된 영역들 사이에 배치된, 상보성 결정 영역(CDR)이라 칭하여지는 초가변 영역으로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노 말단으로부터 카복시 말단 방향으로 하기 순서로 배열된 CDR 3개와 FR 4개로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역들은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역글로불린과, 숙주 조직 또는 인자, 예컨대 면역계의 다양한 세포

(예컨대 효과기 세포) 및 고전적 보체계의 제1 성분(Clq)의 결합을 매개할 수 있다.

[0146] 본원에 사용된 바와 같은 항체의 "결합 도메인", "이의 항원 결합 단편", "항원 결합부"등의 용어는, 주어진 항원(예컨대 CD137, PD-L1, HSA)와 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는, 비변형 항체의 1개 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능은 비변형 항체의 단편에 의해 달성될 수 있다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 다중특이적 항체의 결합 도메인은 VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; 경첩 영역에 이황화물 가교에 의해 결합된 Fab 단편 2개를 포함하는 2가 단편인 $F(ab)_2$ 단편; VH 도메인 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체 단일 팔의 VL 도메인 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; VH 도메인으로 이루어진 단일 도메인 항체(dAb) 단편(Ward et al., 1989 Nature 341:544-546); 단리 상보성 결정 영역(CDR), dsFv, scAb, STAB, 단일 도메인 항체(sdAb 또는 dAb), 단일 도메인 중쇄 항체 및 단일 도메인 경쇄 항체, VHH, VNAR, 상어 유래 VNAR 구조 기반 단일 도메인 항체, 그리고 대안적 스캐폴드 기반 결합 도메인, 예컨대 안키린 기반 도메인, 파이노머, 아비머, 안티칼린, 피브로넥틴, 및 항체의 불변 영역으로 구축될 결합 부위들(예컨대 f-star 기술(f-star의 Modular AntibodyTechnology™))(이에 한정되는 것은 아님)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적합하게 본 발명의 결합 도메인은 단일 사슬 Fv 단편(scFv) 또는 단일 항체 가변 도메인이다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 결합 도메인은 단일 사슬 Fv 단편(scFv)이다.

[0147] "상보성 결정 영역"("CDR"이란 용어는, Kabat외 다수에 의해 기술된 체계(1991)("Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)(Kabat 번호매김 체계), Al-Lazikani외 다수에 의해 기술된 체계(1997)(JMB 273, 927-948) ("Chothia" 번호매김 체계) 및 ImMunoGenTics(IMGT) 번호매김 체계(Lefranc, M.-P., The Immunologist, 7, 132-136 (1999); Lefranc, M.-P외 다수(Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003)("IMGT" 번호매김 체계) 및 문헌[Honegger & Pluckthun, J. Mol. Biol. 309 (2001) 657-670]에 기술된 번호매김 체계("AHo" 번호매김 체계)를 비롯한 다수의 널리 공지된 체계 중 임의의 것이 사용되어 경계가 결정되는 아미노산 서열이다. 예를 들어 고전적인 포맷의 경우 Kabat 체계하에서 중쇄 가변 도메인(VH) 중의 CDR 아미노산 잔기들은 31번 ~ 35번(HCDR1), 50번 ~ 65번(HCDR2) 및 95번 ~ 102번(HCDR3)과 같이 번호가 매겨지고; 경쇄 가변 도메인(VL) 중의 CDR 아미노산 잔기들은 24번 ~ 34번(LCDR1), 50번 ~ 56번(LCDR2), 그리고 89번 ~ 97번(LCDR3)과 같이 번호가 매겨진다. Chothia 체계하에서 VH 중의 CDR 아미노산은 26번 ~ 32번(HCDR1), 52번 ~ 56번(HCDR2) 및 95번 ~ 102번(HCDR3)과 같이 번호가 매겨지고; VL 중의 아미노산 잔기들은 24번 ~ 34번(LCDR1), 50번 ~ 56번(LCDR2) 및 89번 ~ 97번(LCDR3)과 같이 번호가 매겨진다. Kabat 체계 및 Chothia 체계 둘 다에 의한 CDR 정의들을 조합하였을 때, 인간 VH 중의 CDR은 26번 ~ 35번(HCDR1), 50번 ~ 65번(HCDR2) 및 95번 ~ 102번(HCDR3) 아미노산 잔기들로 이루어지고, 인간 VL 중의 CDR은 24번 ~ 34번(LCDR1), 50번 ~ 56번(LCDR2) 및 89번 ~ 97번(LCDR3) 아미노산 잔기들로 이루어진다. IMGT 체계하에서 VH 중의 CDR 아미노산 잔기들은 대략 26번 ~ 35번(HCDR1), 51번 ~ 57번(HCDR2) 및 93번 ~ 102번(HCDR3)으로 번호가 매겨지고, VL 중의 CDR 아미노산 잔기들은 대략 27번 ~ 32번(LCDR1), 50번 ~ 52번(LCDR2) 및 89번 ~ 97번(LCDR3)으로 번호가 매겨진다("Kabat"체계에 따른 번호매김). IMGT 체계하에 항체의 CDR들은 IMGT/DomainGap Align이라는 프로그램을 사용하여 결정될 수 있다.

[0148] 본 발명의 내용에서는 특별히 달리 언급되지 않는 한, Honegger 및 Pluckthun에 의해 제안된 번호매김 체계("AHo"가 사용된다(Honegger & Pluckthun, J. Mol. Biol. 309 (2001) 657-670). 또한 하기 잔기들이 AHo 번호매김 체계에 따라 CDR로서 정의된다: LCDR1(CDR-L1라고도 지칭됨): L24 ~ L42; LCDR2(CDR-L2라고도 지칭됨): L58 ~ L72; LCDR3(CDR-L3라고도 지칭됨): L107 ~ L138; HCDR1(CDR-H1라고도 지칭됨): H27-H42; HCDR2(CDR-H2라고도 지칭됨): H57 ~ H76; HCDR3(CDR-H3라고도 지칭됨): H108-H138. 명료함을 도모하기 위해, Honegger 및 Pluckthun에 따른 번호매김 체계는 자연 발생 항체의 상이한 VH 및 VL 하위 과, 구체적으로 CDR에서 발견되는 길이의 다양성을 고려하고, 서열들에 갭을 제공한다. 그러므로 주어진 항체에서 보통 1번 ~ 149번 위치 모두인 것은 아닌 가변 도메인은 아미노산 잔기들에 의해 점유될 것이다.

[0149] 본원에 사용된 바와 같은 "결합 특이성"이란 용어는, 개별 항체가 하나의 항원 결정기와 반응하되, 상이한 항원 결정기와는 반응하지 않는 능력을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이 "~와 특이적으로 결합하다" 또는 "~에 특이적인"이란 용어는 측정 가능하거나 재현 가능한 상호작용, 예컨대 생물학적 분자를 비롯한 분자의 이종 집단이 존재할 때 표적이 존재함을 나타내는, 표적과 항체 사이의 결합을 지칭한다. 예를 들어 표적(에피토프일 수 있음)과 특이적으로 결합하는 항체는, 더욱 큰 친화성, 결합능으로 더욱 용이하게, 그리고/또는 다른 표적과 결합하는 기간 보다 더 오랜 기간 해당 표적과 결합하는 항체이다. 이것이 가장 일반적인 형태를 가질 때(그리고 한정된 참조기준이 언급되지 않을 때) "특이적 결합"이란, 항체가, 예를 들어 당 분야에 공지된 특이성 검정 방법에 따라 확정되는 바와 같이, 관심 표적과 무관 분자를 구별할 수 있는 능력을 지칭한다. 이러한 방법으로서

는 웨스턴 블럿팅(Western blotting), ELISA, RIA, ECL, IRMA, SPR(표면플라스몬공명법) 검사 및 펩티드 스캔을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 예를 들어 표준 ELISA 검정이 수행될 수 있다. 점수매김(scoring)은 표준 발색법(예컨대 서양고추냉이 과산화물과 2차 항체, 그리고 테트라메틸벤지딘과 과산화수소)에 의해 수행될 수 있다. 임의의 웰 내에서의 반응은, 예컨대 450 nm에서의 광학 밀도에 의해 점수가 매겨진다. 통상의 백그라운드(= 음성 반응)는 약 0.1 OD일 수 있고, 통상의 양성 반응은 약 1 OD일 수 있다. 이는, 양의 점수와 음의 점수 사이의 비가 10배 이상일 수 있음을 의미한다. 추가의 예에서, SPR 검정이 수행될 수 있는데, 이때 백그라운드와 신호 간 적어도 10배, 바람직하게는 적어도 100배 차이가 있음은 특이적 결합이 이루어졌음을 나타낸다. 통상적으로 결합 특이성의 확정은 단일 참조기준 분자를 사용하여 수행되는 것이 아니라, 약 3개 내지 약 5개의 무관한 분자, 예컨대 분유 또는 트랜스페린 등으로 이루어진 세트를 사용하여 수행된다.

[0150] 적합하게 본 발명의 항체는 단리 항체이다. 본원에 사용된 바와 같은 "단리 항체"란 용어는 상이한 항원 특이성을 가지는 기타 항체로부터 실질적으로 분리되어 있는 항체를 지칭한다(예컨대 PD-L1 및 HER2와 특이적으로 결합하는 단리 항체는 실질적으로 PD-L1 및 HER2 이외의 항원과 특이적으로 결합하는 항체로부터 실질적으로 분리되어 있으며, 예컨대 PD-L1, HER2 및 인간 혈청 알부민과 특이적으로 결합하는 단리 항체는 PD-L1, HER2 및 인간 혈청 알부민 이외의 항원과 특이적으로 결합하는 항체로부터 실질적으로 분리됨). 게다가 단리 항체는 기타 세포성 물질 및/또는 화학물질로부터 실질적으로 분리되어 있을 수 있다.

[0151] 적합하게 본 발명의 항체는 모노클로날 항체이다. 본원에 사용되는 바와 같은 "모노클로날 항체" 또는 "모노클로날 항체 조성물"이란 용어는, 아미노산 서열이 동일한 유전자 공급원의 아미노산 서열과 실질적으로 동일하거나 이러한 공급원으로부터 유래하는 항체를 지칭한다. 모노클로날 항체 조성물은 특정의 에피토프 하나에 결합 특이성 및 친화성 하나를 보이거나, 특이 에피토프들에 결합 특이성들 및 친화성들을 보인다.

[0152] 본 발명의 항체는 키메라 항체, 인간 항체 및 인간화 항체를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0153] "키메라 항체"(또는 이의 항원 결합 단편)이란 용어는, (a) 불변 영역 또는 이의 일부가 변경, 치환 또는 교체되어, 항원 결합 부위(가변 영역)가 상이하거나 변경된 군의 불변 영역, 상이하거나 변경된 효과기 기능을 보이는 불변 영역 및/또는 상이한 종들의 불변 영역과 결합하거나, 키메라 항체에 새로운 특성들을 부여하는 완전히 상이한 분자, 예컨대 효소, 독소, 호르몬, 생장 인자, 약물 등과 결합되었거나; 또는 (b) 가변 영역 또는 이의 일부가, 상이하거나 변경된 항원 특이성을 가지는 가변 영역으로 변경, 치환 또는 교체된 항체 분자(또는 이의 항원 결합 단편)이다. 예를 들어 마우스 항체는 자체의 불변 영역을 인간 면역글로불린 유래 불변 영역으로 치환함으로써 변형될 수 있다. 인간 불변 영역으로 치환됨으로 말미암아, 키메라 항체는 항원을 인지함에 있어 특이성을 보유할 수 있는 동시에, 인간에서의 항원성은 원래 마우스 항체와 비교되었을 때 감소한다.

[0154] 본원에 사용된 바와 같은 "인간 항체"(또는 이의 항원 결합 단편)란 용어는, 틀 영역 및 CDR 영역 둘 다가 인간 기원 서열로부터 유래하는 가변 영역을 가지는 항체(및 이의 항원 결합 단편)를 포함하도록 의도된다. 뿐 아니라, 만일 항체가 불변 영역을 함유하면, 이 불변 영역은 또한 이러한 인간 서열, 예컨대 인간 생식계열 서열 또는 인간 생식계열 서열의 돌연변이된 것으로부터 유래한다. 본 발명의 인간 항체 및 이의 항원 결합 단편은 인간 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예컨대 시험관내 랜덤 또는 부위 특이적 돌연변이발생 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 인간 항체에 관한 이러한 정의는 비 인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 배제한다. 인간 항체는 당 분야에 공지된 다양한 기술, 예컨대 파아지 전시 라이브러리를 이용하여 제조될 수 있다(Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol, 227:381(1991); Marks et al, J. Mol. Biol, 222:581(1991)). 인간 모노클로날 항체의 제조를 위해서도 또한 이용 가능한 방법은 문헌[Cole et al, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77(1985); Boemer et al, J. Immunol, 147(1):86-95(1991)]에 기재되어 있다. 문헌[van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol, 5: 368-74(2001)]도 또한 참조한다. 인간 항체는, 항원 공격에 반응하여 항체를 생산하도록 변형되되 그 내부 좌위는 무용지물이 된 유전자가 이식된 동물, 예컨대 면역화 제노마우스(xenomouse)에 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다[예컨대 XENOMOUSE™기술에 관한 미국 특허 제6,075,181호 및 동 제6,150,584호를 참조한다]. 또한, 예를 들어 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 제조된 인간 항체에 관한 문헌[Li et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562(2006)]도 참조한다.

[0155] 본원에 사용된 바와 같은 "인간화" 항체(또는 이의 항원 결합 단편)는 비인간 항체의 반응성을 보유하되, 인간에서의 면역원성은 작은 항체(또는 이의 항원 결합 단편)이다. 이는, 예를 들어 비인간 CDR 영역들은 유지시키면서, 항체의 나머지 부분들은 인간에 있어 대응 부분(즉 불변 영역과, 가변 영역의 틀 부분)으로 치환하여 달성될 수 있다. 추가의 틀 영역 변형은 인간 틀 서열뿐만 아니라 다른 포유동물 종의 생식계열로부터 유래하는

CDR 서열 내에서 이루어질 수 있다. 본 발명의 인간화 항체는 인간 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예컨대 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이유발법에 의해 시험관내 도입된 돌연변이, 또는 체세포 돌연변이에 의해 생체내 도입된 돌연변이, 또는 안정성을 촉진하거나 제조를 용이하게 만들기 위한 보존적 치환에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 예를 들어 문헌[Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855, 1984; Morrison and Oi, Adv. Immunol., 44:65-92, 1988; Verhoeyen et al., Science, 239: 1534-1536, 1988; Padlan, Molec. Immun., 28:489-498, 1991; 및 Padlan, Molec. Immun., 31: 169-217, 1994]을 참조한다. 인간 공학 기술의 다른 예로서는 미국 특허 제5,766,886호에 개시된 Xoma 기술을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0156] 본원에 사용된 바와 같은 "재조합 인간화 항체"란 용어는, 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 인간 항체 모두, 예컨대 인간화 항체를 발현하도록 형질전환된 숙주 세포, 예컨대 트랜스펙토마(transfectoma)로부터 단리된 항체; 그리고 인간 면역글로불린 유전자 서열의 전부 또는 일부를 다른 DNA 서열에 스플라이싱(splicing)하는 것을 수반하는 임의의 기타 방법에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체를 포함한다.

[0157] 적합하게 본 발명의 항체 또는 이의 결합 도메인은 인간화된 것이다. 적합하게 본 발명의 항체 또는 이의 결합 도메인은 인간화된 것으로서, 토끼 유래 CDR들을 포함한다.

[0158] 본원에 사용된 바와 같은 "다중 특이적 항체"란 용어는, 적어도 2개 이상의 상이한 표적(예컨대 PD-L1 및 HER2) 상에 존재하는 상이한 에피토프 2개 이상과 결합하는 항체를 지칭한다. "다중 특이적 항체"란 용어는 2중 특이적, 3중 특이적, 4중 특이적, 5중 특이적 및 6중 특이적 항체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "2중 특이적 항체"란 용어는, 상이한 표적 적어도 2개(예컨대 PD-L1 및 HER2)에 존재하는 상이한 에피토프 2개와 결합하는 항체를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 "3중 특이적 항체"란 용어는, 상이한 표적 적어도 3개(예컨대 PD-L1, HER2 및 HSA)와 결합하는 항체를 지칭한다.

[0159] "에피토프"란 용어는, 항체와 특이적으로 결합할 수 있는 단백질로 된 결정기를 의미한다. 에피토프는, 보통 아미노산과 같은 분자 또는 당 측쇄의 화학 활성 표면 군 형성(grouping)으로 이루어지며, 일반적으로 특이적인 3차원 구조 특징뿐 아니라, 특이적 하전 특징을 가진다. "입체형" 및 "선형" 에피토프는, 변성 용매가 존재할 때 결합능을 상실하는지(입체형 에피토프), 아니면 상실하지 않는지(선형 에피토프)에 따라 구별된다.

[0160] 본원에 사용된 바와 같은 "입체형 에피토프"란 용어는, 폴리펩티드 사슬이 폴딩(folding)되어 원산 단백질을 형성할 때 표면상에 모아지는 항원의 아미노산 잔기를 지칭한다.

[0161] 본원에 사용된 바와 같은 "선형 에피토프"란 용어는, 단백질 및 상호작용 분자(예컨대 항체)간 상호작용 지점 모두가 단백질의 1차 아미노산 서열을 따라 직선으로 존재하는(연속적인) 에피토프를 지칭한다.

[0162] "원거리 에피토프"란 용어는, 세포 표면으로부터 원거리에 있는 세포 결합 항원의 세포외 부분의 영역에 포함된 에피토프를 지칭한다.

[0163] 본원에 사용된 바와 같은 "~를 인지하다"라는 용어는, 항체 및 이의 항원 결합 단편이 자체의 입체적 에피토프를 발견하여 상호작용(예컨대 결합)하는 경우를 지칭한다.

[0164] 본원에 사용된 바와 같은 "친화성"이란 용어는, 항체 및 항원간 단일 항원 부위에서의 상호작용 세기를 지칭한다. 각각의 항원성 부위내에서 항체 "팔"의 가변 영역은 약한 비공유성 외력을 통해 다양한 부위에서 항원과 상호작용하고; 그 상호작용이 클수록 친화성도 더 크다.

[0165] "결합 친화성"이란, 일반적으로 분자(예컨대 항체)의 단일 결합 부위와 이의 결합 파트너(예컨대 항원)간 비 공유 상호작용을 모두 합하였을 때의 세기를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같은 "결합 친화성", "~에 결합한다", "~에 결합하다" 또는 "~에 결합하는"이란, 고유의 결합 친화성이 결합 쌍의 일원들(예컨대 항체 단편과 항원)간 1:1 상호작용을 반영하는 경우를 지칭한다. 분자 X의, 이의 파트너인 Y에 대한 친화성은, 일반적으로 해리 상수(K_D)로 표시될 수 있다. 친화성은 당 분야에 공지된 통상의 방법, 예컨대 본원에 기술된 방법들로 측정될 수 있다. 저친화성 항체는, 일반적으로 항원과 천천히 결합하고, 쉽게 항원과 해리되는 경향이 있는 반면, 고친화성 항체는, 일반적으로 항원과 더 빨리 결합하고, 결합된 채 더 오래 유지되는 경향이 있다. 결합 친화성을 측정하는 방법 다수가 당 분야에 공지되어 있는데, 이 방법들 중 임의의 방법이 본 발명을 위해 사용될 수 있다. 결합 친화성, 즉 결합 세기를 측정하기 위한 방법으로서, 특정의 예시적 및 모범적 구현예가 이하에 기술되어 있다.

[0166] 본원에 사용된 바와 같은 "$K_{결합}$", "Ka" 또는 "K_{on}"이란 용어는, 특정의 항체-항원 상호작용에서의 결합 속도를

지칭하도록 의도되는 반면, 본원에 사용된 바와 같은 "$K_{해리}$", "Kd" 또는 "K_{off}"란 용어는, 특정의 항체-항원 상호작용에서의 해리 속도를 지칭하도록 의도된다. 일 구현예에서, 본원에 사용된 바와 같은 "K_D"란 용어는, Kd 대 Ka의 비(즉 Kd/Ka)로부터 구하여진 해리 상수를 지칭하도록 의도되고, 몰 농도(M)로서 표현된다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 "K_D" 또는 ""K_D 값" 또는 "KD"또는 "값"은 표면플라스몬공명 검정을 이용하여 측정된다. PD-L1에 대한 친화성은 '실시예 1의 첫 단락'에 기재된 바와 같이 표면플라스몬공명(SPR) 측정에 의해 확정되었다. 재조합 인간 CD3ε ECD, 재조합 인간 IL-23R 및 재조합 인간 Her2 ECD에 대한 다중 특이적 구조체의 결합 친화성은 '실시예 1의 "결과" 단락'에 기재된 바와 같이 SPR에 의해 측정되었다. 인간 혈청 알부민(HSA) 및 마우스 혈청 알부민(MSA)에 대한 분자의 친화성은 '실시예 2의 첫 단락'에 기재된 바와 같이 SPR에 의해 측정되었다.

[0167] 적합하게, 본 발명의 다중 특이적 항체는 PD-L1 특이성에 대해 1가, 2가 또는 다가이다. 일 구현예에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 PD-L1 특이성에 대해 2가이다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 PD-L1 특이성에 대해 1가이다.

[0168] 본 발명의 다중 특이적 항체에 사용하기 적합한 PD-L1-BD는 본 발명에 제공된 결합 도메인이다. 본 발명의 PD-L1-BD는 그 서열이 표 1에 나열된 인간화 모노클로날 항체를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0169] 적합하게 본 발명의 다중 특이적 항체는 HER2 특이성에 대해 1가, 2가 또는 다가이다. 일 구현예에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 HER2 특이성에 대해 2가이다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 HER2 특이성에 대해 1가이다.

[0170] 본 발명의 다중 특이적 항체에 사용하기 적합한 HER2-BD는 본 발명에 제공된 결합 도메인이다. 본 발명의 HER2-BD는 그 서열이 표 2에 나열된 인간화된 모노클로날 항체를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0171] "다가 항체"란 용어는, 가 수가 1을 초과하는 단일 결합 분자를 지칭하는데, 여기서 "가 수"는 동일한 표적 분자상 에피토프와 결합하는 항원 결합기의 수로서 기술된다. 그러므로 단일 결합 분자는 표적 분자상 1개를 초과하는 결합 부위와 결합할 수 있다. 다가 항체의 예로서는 2가 항체, 3가 항체, 4가 항체 및 5가 항체 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0172] 본원에 사용된 바와 같은 "1가 항체"란 용어는, 표적 분자상 단일 에피토프, 예컨대 PD-L1와 결합하는 항체를 지칭한다. 또한, 본원에 사용된 바와 같은 "결합 도메인" 또는 "1가 결합 도메인"이란 용어는, 표적 분자상 단일 에피토프, 예컨대 PD-L1와 결합하는 결합 도메인을 지칭한다.

[0173] 본원에 사용된 바와 같은 "2가 항체"란 용어는, 적어도 2개의 동일한 표적 분자, 예컨대 PD-L1 표적 분자상 에피토프 2개와 결합하는 항체를 지칭한다.

[0174] 놀랍게도 본 발명의 발명자들은 이제 3중 특이적 분자 PRO1678(항 HSAxPDL1xHER2)의 부가시에는 동등효능 용량(시험관내 확정된 바와 동일한 활성)의 니볼루맙 부가시에 비하여 HCC1954 이종이식 NOG 마우스 모델에서 유의미하게 감소한 종양 생장이 초래되었음을 확인하였다. 이 모델에서 5배 적은 PRO1678 용량은 종양 생장의 동일한 감소를 유도하였다(도 13 참조). 뿐 아니라, 본 발명자들은 놀랍게도 제4의 CD3-BD를 포함하는 4중 특이적 분자, 예컨대 PRO1543(항 CD3xHSAxPDL1xHER2)가 HCC1954 이종이식 NOG 마우스 모델에서 종양의 완전한 퇴행을 초래하였음을 확인하였다. 이러한 발견은, 복잡한 다중 표적, 다중 세포 생체 내 상황에서 입체적으로 또는 다른 방식으로 서로를 억제하지 않고 4개의 결합 도메인 모두가 그 기능이 남아 있다고 선험적으로 기대할 수 없기 때문에 놀라운 것이다. 이러한 세포에서 PD-L1 차단의 EC_{50}은 표적 세포 용해시 EC_{50}보다 상당히 더 높으므로, 항 PD-L1 도메인을 함유하는 분자의 개선된 활성은 증가한 결합능으로 말미암을 가능성은 매우 높다. 결과적으로, Her2 및 PD-L1 이중 양성 세포와의 결합은, Her2를 발현하는 PD-L1 음성 세포와의 결합에 비해 더 강하다. 이러한 결합능에 의한 결합은 (Her2/PD-L1 이중 양성) 종양 세포에 대한 역가를 PD-L1 음성 Her2 발현 정상 세포에 대한 역가보다 선택적으로 개선하므로, 치료적 윈도우를 확장시킨다.

[0175] "종양 연관 면역 관문 항원"이란 용어는, 면역세포의 활성을 억제하는 종양에 의해 발현되는 경막 단백질, 구체적으로는 PD-L1, PD-L2, CD80, CD86, CD276(B7-H3) 및 VTCN1(B7-H4)의 군으로부터 취하여지는 항원, 더욱 구체적으로는 PD-L1을 지칭한다.

[0176] "저친화성"이란 용어는, 결합 도메인이 50 nM 내지 2000 nM, 바람직하게는 100 nM 내지 1000 nM의 해리 상수(KD)로 그 동족 표적과 결합하는 경우를 지칭한다.

[0177] "종양 연관 항원(TAA)"이란 용어는, 종양 세포의 표면상에 발현되는 항원을 지칭한다. 특정 구현예에서, TAA는 비 종양 세포와 비교되었을 때 종양 세포상에 우선적으로 발현되는 항원이고, 구체적으로 종양 세포상 TAA의 발현은, 동일 유기체 또는 환자로부터 유래한 비 종양 세포상 TAA 발현보다 적어도 5배 이상, 적어도 10배 이상, 적어도 20배 이상, 적어도 50배 이상 또는 적어도 100배 이상 더 많이 일어난다. 구체적으로 TAA는 EGFRvIII, 메소텔린, GD2, Tn 항원, sTn 항원, Tn-O-글리코펩티드, sTn-O-글리코펩티드, PSMA, CD97, TAG72, CD44v6, CEA, EPCAM, KIT, IL-13Ra2, 레구만, GD3, CD171, IL-11Ra, PSCA, MAD-CT-1, MAD-CT-2, VEGFR2, 루이스Y, CD24, PDGFR-베타, SSEA-4, 엽산염 수용체 알파, ERBB(예컨대ERBB2), Her2/neu(HER2), MUC1, EGFR, NCAM, 에프린 B2, CAIX, LMP2, sLe, HMWMAA, o-아세틸-GD2, 엽산염 수용체 베타, TEM1/CD248, TEM7R, FAP, 레구마인, HPV E6 또는 E7, ML-IAP, CLDN6, TSHR, GPRC5D, ALK, 폴리시알산, Fos 관련 항원, 호중구 엘라스타아제, TRP-2, CYP1B1, 정자 단백질 17, 베타 인간 융모생식샘자극호르몬, AFP, 티로글로불린, PLAC1, 글로보H, RAGE1, MN-CA IX, 인간 텔로머라제역전사효소, 장내카복실에스터라제, mut hsp 70-2, NA-17, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, NY-ESO-1, GPR20, Ly6k, OR51E2, TARP 및 GFR알파4의 군으로부터 취하여진다.

[0178] "면역세포 항원"이란 용어는, 면역세포, 구체적으로 T 세포, NK 세포 및 골수성 세포로부터 선택되는 면역세포에 존재하는 항원을 지칭한다. 구체적으로 이 용어는, 상기 면역세포의 자극 분자 또는 공자극 분자인 단백질에 관한 것이다.

[0179] 본 발명의 맥락중 "상기 면역세포의 자극 분자"란 용어는, CD3 및 CD16과 같은 분자에 관한 것이다.

[0180] 본 발명의 맥락중 "상기 면역세포의 공자극 분자"란 용어는, CD137, CD28, ICOS, HVEM, CD27, OX40, DR3, GITR, CD30, SLAM, CD2, 2B4, TIM1, TIM2 및 CD226으로 이루어진 분자 군에 포함된 분자와 같은 분자에 관한 것이다.

[0181] 특정 구현예들에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 추가로 (i) CD3에 대한 결합 도메인 또는 (ii) CD137에 대한 결합 도메인을 포함한다.

[0182] 본 발명의 다중 특이적 항체에 사용하기 적합한 CD3-BD는 본 발명에 제공된 결합 도메인이다. 본 발명의 CD3-BD는 그 서열이 표 3에 나열된 인간화 모노클로날 항체를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0183] 본 발명의 다중 특이적 항체에 사용하기 적합한 CD137-BD는 본 발명에 제공된 결합 도메인이다. 본 발명의 CD137-BD는 그 서열이 표 5에 나열된 인간화 모노클로날 항체를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0184] 적합하게 본 발명의 다중 특이적 항체는 상이한 특이성 2개(PD-L1 및 HER2)를 가진다. 적합하게 본 발명의 다중 특이적 항체는 2중 특이적 항체이다. 본 발명의 다중 특이적 항체는 추가의 특이성 하나를 가지거나(3중 특이적 항체) 또는 특이성들을 가질 수 있다(4중 특이적, 5중 특이적 또는 6중 특이적 항체). 일 구현예에서, 다중 특이적 항체는 3중 특이적이다. 또 다른 구현예에서, 다중 특이적 항체는 4중 특이적이다.

[0185] 일 구현예에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 면역글로불린 Fc 영역 폴리펩티드를 포함한다. 본원에서 "Fc 영역"이란 용어는 면역글로불린 중쇄의 C 말단 영역을 한정하는데 사용되며, 원산 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 적합한 원산 서열 Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2(IgG2A, IgG2B), IgG3 및 IgG4를 포함한다. "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역과 결합하는 수용체를 기술한다. 바람직한 FcR은 원산 서열 인간 FcR이다. 더욱이, 바람직한 FcR은 IgG 항체와 결합하고(감마 수용체) FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII 하위군의 수용체, 예컨대 이러한 수용체의 대립형질 변이체 및 대안적으로 스플라이싱된 형태를 포함하는 것이고, FcγRII 수용체는 주로 그것의 세포질 도메인에 차이가 있되 유사한 아미노산 서열을 가지는 FcγRIIA("활성화 수용체(activating receptor)") 및 FcγRIIB("억제 수용체")를 포함한다. 활성화 수용체 FcγRIIA는 이것의 세포질 도메인에 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프(ITAM)를 함유한다. 억제 수용체 FcγRIIB는 그것의 세포질 도메인에 면역수용체 티로신 기반 억제 모티프(ITIM)를 함유한다[(M. Daeron, Annu. Rev. Immunol. 5:203-234(1997)) 참조]. FcR에 관하여는 문헌[Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92(1991); Capet et al, Immunomethods 4: 25-34(1994); 및 de Haas et al, J. Lab. Clin. Med. 126: 330-41(1995)]에 검토되어 있다. 미래에 동정될 것들을 포함한 기타 FcR은 본원의 "FcR"이란 용어에 포함된다. "Fc 수용체" 또는 "FcR"이란 용어는 또한 모체의 IgG를 태아로 운반하는 역할을 하는 신생아 수용체인 FcRn을 포함한다[Guyer et al, J. Immunol. 117: 587(1976) and Kim et al., J. Immunol. 24: 249(1994)]. FcRn과의 결합을 측정하는 방법이 공지되어 있다[예컨대 문헌(Ghetie and Ward, Immunol. Today 18:(12): 592-8(1997); Ghetie et al, Nature Biotechnology 15(7): 637-40(1997); Hinton et al, J. Biol. Chem. TJI(8): 6213-6(2004); WO 2004/92219(Hinton et al))을 참조한다]. 생체내 FcRn과의 결합과, 인간 FcRn 고친화성 결합 폴리펩티드의 혈청중 반감기는, 예컨대 인간

FcRn을 발현하는 유전자이식 마우스 또는 형질감염된 인간 세포주, 또는 변이 Fc 영역을 가지는 폴리펩티드가 투여된 영장류에서 검정될 수 있다. WO 2004/42072(Presta)에는 FcR과의 결합이 개선되었거나 감소된 항체 변이체가 기술되어 있다. 예컨대 문헌[Shields et al, J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604(2001)]도 또한 참조한다.

[0186] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 항체는 면역글로불린 Fc 영역 폴리펩티드를 포함하지 않는다.

[0187] 동일하거나 더 작은 분자량에서 특이성/기능성 수치를 증가시키기 위해서는 항체 단편, 예컨대 Fv, Fab, Fab' 및 $F(ab')_2$ 단편 및 기타 항체 단편을 포함하는 항체를 사용하는 것이 유리하다. 이와 같이 더 작은 분자는 전체 항체의 항원 결합 활성을 보유할뿐더러, 전체 면역글로불린 분자에 비하여 개선된 조직 침투성과 약동학적 특성을 보일 수 있다. 이러한 단편은 전체 면역글로불린에 비해 다수의 이점을 보이는 것으로 나타난 반면에, 생체내 반감기를 늘리는 Fc 도메인이 결여되어 있는 관계로 혈청으로부터의 소멸 속도가 증가한다는 단점을 가진다(Medasan et al., 1997, J. Immunol. 158:2211-2217). 분자량이 더 작은 분자는 더 효율적으로 표적 조직(예컨대 고형암)에 침투하므로, 동일하거나 더 작은 용량일 때 개선된 효능을 보장한다.

[0188] 놀랍게도 본 발명자들은 인간 혈청 알부민 결합 도메인(HSA-BD)이 본 발명의 다중 특이적 항체에 부가될 경우 기타 결합 도메인이 각각의 자체 표적과 결합하는 능력은 방해받지 않음을 확인하였다. 이러한 발견은, 복잡한 다중 표적, 다중 세포 생체 내 상황에서 입체적으로 또는 다른 방식으로 서로를 억제하지 않고 4개의 결합 도메인 모두가 그 기능이 남아 있다고 선험적으로 기대할 수 없기 때문에 놀라운 것이다.

[0189] 적합하게 본 발명의 다중 특이적 항체는 인간 혈청 알부민에 대한 특이성을 가지는 추가의 결합 도메인을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 다중 특이적 항체는 (i) 적어도 1개의 PD-L1-BD; (ii) 적어도 1개의 HER2-BD; 그리고 (iii) 적어도 1개의 HSA-BD를 포함한다. 적합하게 본 발명의 다중 특이적 항체는 (i) 1개의 PD-L1-BD; (ii) 적어도 1개의 HER2-BD, 바람직하게는 1개의 PD-L1-BD 또는 2개의 PD-L1-BD, 더욱 바람직하게는 1개의 PD-L1-BD; 그리고 (iii) 적어도 1개의 HSA-BD, 바람직하게는 1개의 HSA-BD를 포함한다.

[0190] "HSA"란 용어는, 구체적으로 UniProt 식별 번호 P02768의 인간 혈청 알부민을 지칭한다. 인간 혈청 알부민(HSA)은 인간의 혈청중에 풍부한(총 단백질의 50%) 66.4 kDa의 단백질로서, 585개의 아미노산으로 구성되어 있다(Sugio, Protein Eng, Vol. 12, 1999, 439-446). 다기능성 HSA 단백질은 다수의 대사물질, 예컨대 지방산, 금속 이온, 빌리루빈 및 몇몇 약물의 결합 및 운반을 허용하였던 자체의 구조와 연관되어 있다(Fanali, Molecular Aspects of Medicine, Vol. 33, 2012, 209-290). 혈청중 HSA의 농도는 약 3.5 g/dL ~ 5 g/dL이다. 알부민 결합 항체 및 이의 단편은, 예를 들어 이에 접합된 단백질 또는 약물의 생체내 혈청중 반감기를 연장시키는데 사용될 수 있다.

[0191] 몇몇 구현예들에서, HSA-BD는 모노클로날 항체 또는 항체 단편으로부터 유래한다.

[0192] 본 발명의 다중 특이적 항체에 사용하기 적합한 HSA-BD는 본 발명에 제공된 결합 도메인이다. 본 발명의 HSA-BD는 그 서열이 표 4에 나열된 인간화 모노클로날 항체를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0193] 구체적으로 본 발명의 HSA-BD는 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합한다. 본 발명의 HSA-BD는 표 4에 나열된 VH CDR중 임의의 하나의 아미노산 서열을 가지는 VH CDR을 포함한다. 구체적으로 본 발명은 표 4에 나열된 VH CDR중 임의의 것의 아미노산 서열을 가지는 VH CDR을 (1개, 2개, 3개 또는 그 이상) 포함하는 HSA-BD를 제공한다.

[0194] 본 발명은 또한 표 4에 나열된 VL CDR중 임의의 하나의 아미노산 서열을 가지는 VL CDR을 포함하는 HSA-BD를 제공한다. 구체적으로 본 발명은 표 4에 나열된 VL CDR중 임의의 것의 아미노산 서열을 가지는 VL CDR을 1개, 2개, 3개 또는 그 이상 포함하는 HSA-BD를 제공한다.

[0195] 추가의 구현예에서, 본 발명은 인간 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 HSA-BD를 제공하되, 단 상기 결합 도메인은 VH 도메인 및 VL 도메인을 포함한다.

[0196] 본 발명의 다중 특이적 항체에 사용하기 적합한 또 다른 HSA-BD는 (i) 혈청 알부민과 결합하는 폴리펩티드(예컨대 문헌(Smith et al., 2001, Bioconjugate Chem. 12:750-756; EP0486525; US6267964; WO 2004/001064; WO 2002/076489; 및 WO 2001/45746) 참조); (ii) 문헌(Holt et al., Protein Engineering, Design & Selection, vol 21, 5, pp283-288, WO 2004/003019, WO 2008/096158, WO 2005/118642, WO 2006/0591056 및 WO 2011/006915)에 기재된 항 혈청 알부민 결합 단일 가변 도메인; (iii) WO 2009/040562, WO 2010/035012 및 WO 2011/086091에 기재된 항 혈청 알부민 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체를 포함하거나, 이로부터 유래한다.

[0197] 특정 구현예들에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 서열 번호 61 ~ 66에 정의된 바와 같은 CDR 서열과, 서열 번호 67 ~ 70에 정의된 바와 같은 VH/VL 서열을 가지는 HSA 결합 도메인을 포함한다.

[0198] 이러한 HSA-BD는 본 발명의 다중 특이적 항체의 이미 유리한 특성을 한층 더 개선하는 특정의 유리한 특성, 구체적으로 큰 안정성과, 사이노몰거스 혈청 알부민(CSA) 및 마우스 혈청 알부민(MSA)에 대한 교차반응성을 보인다. 더욱 구체적으로 상기 HSA-BD는 이하 매개변수들중 1개 이상에 의해 특징지어진다:

[0199] a. pH 값 약 5.5에서 표면플라스몬공명(SPR)에 의해 측정되는 바에 따르면 20 nM 이하의 1가 해리상수(K_D), 구체적으로 0.01 nM ~ 20 nM, 구체적으로 0.05 nM ~ 10 nM, 구체적으로 0.1 nM ~ 5 nM의 K_D로 인간 혈청알부민(HSA)과 결합함[단 상기 hSA-BD는 scFv 포맷을 가짐];

[0200] b. pH 값 약 5.5 및 약 7.4 둘 다에서 표면플라스몬공명(SPR)에 의해 측정되는 바에 따르면 20 nM 이하의 1가 해리상수(K_D), 구체적으로 0.01 nM ~ 20 nM, 구체적으로 0.05 nM ~ 10 nM, 구체적으로 0.1 nM ~ 5 nM의 K_D로 인간 혈청알부민(HSA)과 결합함[단 상기 hSA-BD는 scFv 포맷을 가짐];

[0201] c. 마카카 파시큘라리스(*Macaca fascicularis*)(사이노몰거스) 혈청 알부민(CSA)과 교차반응성으로서, 구체적으로 pH 값 약 5.5 및 약 7.4 둘 다에서 SPR에 의해 측정되는 바에 따르면 15 nM 이하의 1가 K_D, 구체적으로 0.01 nM ~ 15 nM, 구체적으로 0.05 nM ~ 7 nM, 구체적으로 0.1 nM ~ 4 nM의 K_D로 CSA와 결합함[단 상기 HSA-BD는 scFv 포맷을 가짐];

[0202] d. 무스 무스큘러스(*Mus musculus*)(마우스) 혈청 알부민(MSA)과 교차반응성으로서, 구체적으로 pH 값 약 5.5에서 SPR에 의해 측정되는 바에 따르면 20 nM 이하의 1가 K_D, 구체적으로 0.01 nM ~ 20 nM, 구체적으로 0.05 nM ~ 10 nM, 구체적으로 0.1 nM ~ 5 nM의 K_D로 MSA와 결합함[단 상기 HSA-BD는 scFv 포맷을 가짐];

[0203] e. 항체 결합 HAS의 FcRn과의 결합능을 보존함;

[0204] f. scFv 포맷을 가질 때, 시차주사형광도측정법(DSF)에 의해 확정되는 용융점(Tm)이 적어도 72℃, 바람직하게는 적어도 75℃, 더욱 바람직하게는 적어도 78℃임[단 구체적으로 상기 HSA-BD는 150 mM NaCl를 포함하는 50 mM의 인산염 시트르산염 완충제(pH 6.4)중에 제제화됨;

[0205] g. scFv 포맷을 가지고, 상기 항원 결합 단편의 출발 농도가 50 mg/ml일 때, 적어도 2주 동안 4℃에서 보관된 후의 단량체 함량 감소율이 5% 미만, 예컨대 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 바람직하게는 1% 미만임[단 구체적으로 상기 HSA-BD는 150 mM NaCl를 포함하는 50 mM 인산염 시트르산염 완충제(pH 6.4)중에 제제화됨];

[0206] h. scFv 포맷을 가지고, 상기 항원 결합 단편의 출발 농도가 10 mg/ml일 때, 적어도 2주 동안 40℃에서 보관된 후의 단량체 함량 감소율이 11% 미만, 예컨대 8% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 바람직하게 1% 미만임[단 구체적으로 상기 HSA-BD는 150 mM NaCl를 포함하는 50 mM 인산염 시트르산염 완충제(pH 6.4)중에 제제화됨]; 및/또는

[0207] i. scFv 포맷을 가지고, 상기 항원 결합 단편의 출발 농도가 10 mg/ml일 때, 적어도 4주 동안 40℃에서 보관된 후의 단량체 함량 감소율이 5% 미만, 예컨대 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 바람직하게 1% 미만임[단 구체적으로 상기 HSA-BD는 150 mM NaCl를 포함하는 50 mM 인산염 시트르산염 완충제(pH 6.4)중에 제제화됨].

[0208] 본 발명의 기타 가변 도메인은 돌연변이되되, CDR 영역이 표 1 ~ 표 5에 나열된 서열내에 서사된 CDR 영역과 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 보이는 아미노산을 포함한다. 본 발명의 기타 가변 도메인은 표 1 ~ 표 5에 나열된 서열내에 서사된 CDR 영역과 비교되었을 때 CDR 영역내 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 이하의 아미노산이 돌연변이된 돌연변이 아미노산 서열을 포함한다.

[0209] 적합하게 본 발명의 결합 도메인의 VH 도메인은 VH3과 또는 VH4과에 속한다. 일 구현예에서, 본 발명의 결합 도메인은 VH3과에 속하는 VH 도메인을 포함한다. 본 발명의 맥락중 "VHx과(또는 VLx과)에 속하는"이란 용어는, 틀 서열 FR1 ~ FR2가 상기 VHx과(또는 VLx과 각각)에 대해 가장 높은 상동도를 보임을 의미한다. VH과 및 VL과의 예는 문헌[Knappik et al., J. Mol. Biol. 296(2000) 57-86, 또는 WO 2019/057787]에 제시되어 있다. VH3과에 속하는 VH 도메인의 구체예는 서열 번호 142에 의해 표시되고, VH4과에 속하는 VH 도메인의 구체예는 서열 번호 143에 의해 표시된다. 구체적으로 서열 번호 142로부터 취하여진 틀 영역 FR1 ~ FR4는 VH3과에 속한다(표 7 참조, 해당 영역은 보통의 글씨체로 표시). 적합하게 본원에 사용된 바와 같은 VH3과에 속하는 VH는 서열 번호 142의 FR1 ~ FR4에 대해 적어도 85%, 바람직하게는 적어도 90%, 더욱 바람직하게는 적어도 95%의 서열 동일성을 보이는 FR1 ~ FR4를 포함하는 VH이다. VH3 서열의 대안적 예와, VH4 서열의 대안적 예는 문헌[Knappik et al.,

J. Mol. Biol. 296(2000) 57-86 또는 WO 2019/057787]에서 확인할 수 있다. 적합하게 본 발명의 HSA-BD는 Vκ 틀 FR1, FR2 및 FR3, 구체적으로 Vκ1 또는 Vκ3 틀, 바람직하게 Vκ1 틀 FR1 ~ FR3, 및 Vκ FR4, 구체적으로 Vκ1 FR4, Vκ3 FR4 및 Vλ FR4로부터 선택되는 틀 FR4를 포함한다. 적합한 Vκ1 틀 FR1 ~ FR3은 서열 번호 144에 제시되어 있다(표 7 참조, FR 영역은 보통의 글씨체로 표시). Vκ1 서열의 대안적 예와, Vκ2, Vκ3 또는 Vκ4 서열의 대안적 예는 문헌[Knappik et al., J. Mol. Biol. 296(2000) 57-86]에서 살펴볼 수 있다. 적합한 Vκ1 틀 FR1 ~ FR3은 서열 번호 144로부터 취하여진 FR1 ~ FR3(표 7 참조, FR 영역은 보통의 글씨체로 표시)에 대응하는 아미노산 서열에 대해 적어도 60%, 70%, 80%, 90%의 동일성을 보이는 아미노산 서열을 포함한다. 적합한 Vλ FR4는 서열 번호 145 ~ 서열 번호 152에 제시된 바와 같다. 일 구현예에서, 본 발명의 VL 도메인은 서열 번호 145 ~ 서열 번호 152중 임의의 것으로부터 선택되는 아미노산 서열, 바람직하게 서열 번호 146 또는 152에 대해 적어도 60%, 70%, 80%, 90%의 동일성을 보이는 아미노산 서열을 포함하는 Vλ FR4를 포함한다.

[0210] 본 발명의 결합 도메인은 표 1 ~ 5에 나열된 VH 도메인을 포함한다. 적합하게 본 발명의 결합 도메인은 표 1 ~ 5중 하나에 나열된 VH 아미노산 서열로서, 틀 서열(예컨대 CDR이 아닌 서열)내 약 10개 이하의 아미노산이 돌연변이(단 이 돌연변이의 다양한 비제한적 예는 부가, 치환 또는 결실임)된 VH 아미노산 서열을 포함한다. 적합하게 본 발명의 결합 도메인은 표 1 ~ 5중 하나에 나열된 VH 아미노산 서열로서, 틀 서열(예컨대 CDR이 아닌 서열)내 약 20개 이하의 아미노산이 돌연변이(단 이 돌연변이의 다양한 비제한적 예는 부가, 치환 또는 결실임)된 VH 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 기타 결합 도메인은 돌연변이되되, VH 영역이 표 1 ~ 5중 하나에 기술된 대응 서열내 서사된 VH 영역과 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 보이는 아미노산을 포함한다.

[0211] 구체적으로 본 발명의 결합 도메인은 표 1 ~ 5중 하나에 나열된 VL 도메인을 포함한다. 적합하게 본 발명의 결합 도메인은 표 1 ~ 5중 하나에 나열된 VL 아미노산 서열로서, 틀 서열(예컨대 CDR이 아닌 서열)내 약 10개 이하의 아미노산이 돌연변이(단 이 돌연변이의 다양한 비제한적 예는 부가, 치환 또는 결실임)된 VL 아미노산 서열을 포함한다. 적합하게 본 발명의 결합 도메인은 표 1 ~ 5중 하나에 나열된 VL 아미노산 서열로서, 틀 서열(예컨대 CDR이 아닌 서열)내 약 20개 이하의 아미노산이 돌연변이(단 이 돌연변이의 다양한 비제한적 예는 부가, 치환 또는 결실임)된 VL 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 기타 결합 도메인은 돌연변이되되, VL 영역이 표 1 ~ 5중 하나에 기술된 서열내 서사된 VL 영역과 적어도 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 보이는 아미노산을 포함한다.

[0212] 본 발명의 맥락에서 "본 발명의 결합 도메인"이란 용어는, 결합 도메인, 즉 다중 특이적 맥락과 독립적인 결합 도메인과, 구체적으로 다중 특이적 구조체에 포함된 결합 도메인, 예컨대 2중 특이적, 3중 특이적 또는 4중 특이적 구조체에 포함된 결합 도메인중 하나 두 가지 경우 다에 관한 것이다.

[0213] 적합하게 본 발명의 결합 도메인은 Fab, Fv, scFv, dsFv, scAb 및 STAB로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0214] 적합하게 본 발명의 결합 도메인은 scFv 항체 단편이다.

[0215] 본 발명의 다중 특이적 항체는 임의의 적합한 포맷을 가질 수 있다.

[0216] 적합하게 본 다중 특이적 항체의 결합 도메인들은 작동 가능하도록 결합되어 있다. 본 발명의 다중 특이적 항체의 결합 도메인은 자체의 각각의 항원 또는 수용체와 동시에 결합할 수 있다.

[0217] 일 구현예에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 적어도 1개의 PD-L1-BD, 적어도 1개의 HER2-BD를 포함하는데, 여기서 (i) 상기 PD-L1-BD 및 상기 HER2-BD 둘 다는 서로 작동 가능하도록 결합되어 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 적어도 1개의 PD-L1-BD, 적어도 1개의 HER2-BD, 적어도 1개의 HSA-BD를 포함하되, 단 (i) 상기 PD-L1-BD 및 상기 HER2-BD 둘 다는 상기 HSA-BD와 작동 가능하도록 결합되어 있거나; 또는 (ii) 상기 PD-L1-BD 및 상기 HSA-BD 둘 다는 상기 HER2-BD와 작동 가능하도록 결합되어 있거나; 또는 (iii) 상기 HER2-BD 및 상기 HSA-BD 둘 다는 상기 PD-L1-BD와 작동 가능하도록 결합되어 있다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 적어도 1개의 PD-L1-BD, 적어도 1개의 HER2-BD, 적어도 1개의 HSA-BD를 포함하는데, 단 상기 PD-L1-BD 및 상기 HSA-BD 둘 다는 상기 HER2-BD와 작동 가능하도록 결합되어 있다.

[0218] 본원에 사용된 바와 같은 "작동 가능하도록 결합된"이란 용어는, 2개의 분자(예컨대 폴리펩티드, 도메인, 결합 도메인)가 결합되어, 각각이 기능상 활성을 보유하는 경우를 나타낸다. 2개의 분자는, 그것들이 직접적으로 결합되어 있거나, 아니면 (예컨대 링커, 기, 기에 대한 링커를 통해) 간접적으로 결합되어 있거나 간에 "작동 가능하도록 결합된" 것일 수 있다. "링커"란 용어는, 선택적으로 본 발명의 항체 단편 또는 결합 도메인 사이에 위치하는 펩티드 또는 기타 기를 지칭한다. 분자들을 함께 공유 결합하기 위해 다수의 전략이 사용될 수 있다.

이러한 전략으로서는 단백질 또는 단백질 도메인의 N-말단 및 C-말단간 폴리펩티드 결합, 이황화 결합을 통한 결합 및 화학적 가교 시약을 통한 결합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이 구현예의 일 양태에서, 링커는 재조합 기술 또는 펩티드 합성에 의해 형성된 펩티드 결합이다. 2개의 폴리펩티드 사슬이 연결될 특정의 경우에 적합한 링커를 선택하는 것은, 다양한 매개변수, 예컨대 두 폴리펩티드 사슬의 성질(예컨대 이 두 사슬이 자연적으로 올리고머화된 것인지 여부), 공지되어 있다면 연결될 N 말단 및 C 말단 사이의 거리 및/또는 단백분해와 산화에 대한 링커의 안정성(이에 한정되는 것은 아님)에 달려있다. 더욱이 링커는 가요성(flexibility)을 제공하는 아미노산 잔기들을 함유할 수 있다.

[0219] 본 발명의 맥락중 "폴리펩티드 링커"란 용어는, 펩티드 결합에 의해 결합된 아미노산 잔기들의 사슬로 이루어진 링커로서, 각각 링커의 한쪽 말단에 부착된 두 도메인을 연결해주는 링커를 지칭한다. 폴리펩티드 링커의 길이는 두 분자가 서로에 대해 올바른 입체형태를 이루어, 원하는 활성을 보유하게 만드는 방식으로 두 분자를 연결하는데 적당해야 한다. 구체적인 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 2개 내지 30개 아미노산 잔기(예컨대 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개 또는 30개 아미노산 잔기)로 이루어진 연속 사슬을 가진다. 뿐 아니라, 폴리펩티드 링커에 포함되도록 선택된 아미노산 잔기는 폴리펩티드의 활성을 유의미하게 방해하지 않는 특성을 보여야 한다. 그러므로 링커 펩티드는 대체로 폴리펩티드 활성과 양립 불가능하거나, 내부 폴딩을 방해하거나, 또는 수용체 단량체 도메인들의 결합을 심각하게 방해할 단량체중 1개 이상의 아미노산 잔기와 결합을 형성하거나 기타 상호작용이 진행되도록 만드는 전하를 보여서는 안 된다. 구체적인 구현예들에서, 폴리펩티드 링커는 구조화되지 않은 폴리펩티드이다. 유용한 링커는 글리신-세린, 즉 GS 링커를 포함한다. ""또는 ""링커란, 당 업자에 의해 이해될 바와 같이, 글리신과 세린이 일렬로 늘어선 중합체[예를 들어 (Gly-Ser)n, (GSGGS)n(GGGGS)n 및 (GGGS)n을 포함하되, 여기서 n은 1 이상의 정수임], 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체 및 기타 가요성 링커, 예컨대 쉐이커 칼륨 채널(shaker potassium channel)용 테더(tether), 그리고 기타 매우 다양한 가요성 링커를 의미한다. 글리신과 세린은 둘 다 비교적 구조화되지 않았으므로 글리신-세린 중합체가 바람직하고, 따라서 구성성분들간 중성 테더로서 사용될 수 있다. 두 번째로, 세린은 친수성으로서, 구형 글리신 사슬일 수 있었던 것을 용해할 수 있다. 세 번째, 유사한 사슬이 재조합 단백질, 예컨대 단일 사슬 항체의 서브유닛들을 연결하는데 유효한 것으로 보였다.

[0220] 적합하게 본 다중 특이적 분자는 당 분야에 공지된 임의의 적합한 다중 특이적(예컨대 2중 특이적) 포맷으로부터 선택된 포맷으로서, 비제한적 예를 들자면 단일 사슬 다이아바디(scDb), 탠덤 scDb(Tandab), 선형 이량체 scDb(LD-scDb), 원형 이량체 scDb(CD-scDb), 2중 특이적 T 세포 점유체(BiTE; 탠덤 디-scFv), 탠덤 트리-scFv, 트리바디(Fab-$(scFv)_2$), 바이바디(Fab-$(scFv)_1$), Fab, Fab-Fv_2, 모리슨(IgG CH_3-scFv 융합체(모리슨 L) 또는 IgG CL-scFv 융합체(모리슨 H)), 트리아바디, scDb-scFv, 2중 특이적 Fab_2, 디-미니항체, 테트라바디, scFv-Fc-scFv 융합체, scFv-HSA-scFv 융합체, 디-다이아바디, DVD-Ig, COVD, IgG-scFab, scFab-dsscFv, Fv_2-Fc, IgG-scFv 융합체, 예컨대 bsAb(경쇄의 C 말단에 결합된 scFv), Bs1Ab(경쇄의 N 말단에 결합된 scFv), Bs2Ab(중쇄의 N 말단에 결합된 scFv), Bs3Ab(중쇄의 C 말단에 결합된 scFv), Ts1Ab(경쇄와 중쇄 둘 다의 N 말단에 결합된 scFv), Ts2Ab(중쇄의 C 말단에 결합된 dsscFv), 이종 이량체 Fc 도메인을 기반으로 하는 2중 특이적 항체, 예컨대 납-인투-홀 항체(KiH)(KiH 기술에 의해 제조된 2중 특이적 IgG); Fv, scFv, scDb, 탠덤 디-scFv, 탠덤 트리-scFv, Fab-(scFv)2, Fab-(scFv)1, Fab, Fab-Fv2, 이종 이량체 Fc 도메인 또는 기타 임의의 이종 이량체 도메인의 사슬 중 어느 하나의 N 말단 및/또는 C 말단에 융합된 COVD, MATCH(WO 2016/0202457; Egan T., et al., mAbs 9 (2017) 68-84에 기재됨) 그리고 듀오바디(Duobody 기술에 의해 제조된 2중 특이적 IgG)(MAbs. 2017 Feb/Mar;9(2):182-212. doi: 10.1080/19420862.2016.1268307)를 기반으로 한 포맷이다. 본원에서 사용하기에 특히 적합한 것은 단일 사슬 다이아바디(scDb) 또는 scDb-scFv이다.

[0221] 일 구현예에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 scDb(다이아바디), scDb-scFv, 트리아바디 및 트리바디로 이루어진 목록으로부터 선택되는 포맷을 가진다. 구체적으로 단일 사슬 다이아바디(scDb), 구체적으로 2중 특이적 단량체 scDb가 본원에 사용하기 적합하다. 또한, 구체적으로 scDb-scFv가 본원에 사용하기 적합한데, 구체적으로 상기 CD137-BD 및 상기 PD-L1-BD는 scDb의 형태를 가지고, 상기 HSA-BD는 상기 scDb에 작동 가능하도록 결합된 scFv이다.

[0222] "다이아바디"란 용어는 항원 결합 부위를 2개 가지는 항체 단편을 지칭하는데, 이 단편은 동일 폴리펩티드 사슬 내 VL과 결합된 VH(VH-VL)를 포함한다. 지나치게 짧아서 동일 사슬상 도메인 2개 사이의 쌍 형성을 허용하지 않는 링커가 사용되면, 이들 도메인은 다른 사슬의 상보성 도메인과 강제로 쌍을 형성하게 되고, 이로써 2개의 항

원 결합 부위가 생성된다. 다이아바디는 2가 또는 2중 특이적일 수 있다. 다이아바디는, 예컨대 문헌[EP404097, WO1993/01161, Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003), 및 Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)]에 더욱 자세히 기술되어 있다. 트리아바디 및 테트라바디도 또한 문헌[Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)]에 기술되어 있다.

[0223] 2중 특이적 scDb, 구체적으로 2중 특이적 단량체 scDb는, 구체적으로 링커 L1, L2 및 L3에 의해 VHA-L1-VLB-L2-VHB-L3-VLA, VHA-L1-VHB-L2-VLB-L3-VLA, VLA-L1-VLB-L2-VHB-L3-VHA, VLA-L1-VHB-L2-VLB-L3-VHA, VHB-L1-VLA-L2-VHA-L3-VLB, VHB-L1-VHA-L2-VLA-L3-VLB, VLB-L1-VLA-L2-VHA-L3-VHB 또는 VLB-L1-VHA-L2-VLA-L3-VHB와 같은 순서로 결합되어 있는, 2개의 가변 중쇄 도메인(VH) 또는 이의 단편과, 2개의 가변 경쇄 도메인(VL) 또는 이의 단편을 포함하되, 단 VLA 도메인 및 VHA 도메인은 함께 제1 항원에 대한 항원 결합 부위를 형성하고, VLB 및 VHB는 함께 제2 항원에 대한 항원 결합 부위를 형성한다.

[0224] 링커 L1은, 구체적으로 2개 ~ 10개 아미노산, 더욱 구체적으로 3개 ~ 7개 아미노산, 그리고 가장 구체적으로 5개 아미노산으로 이루어진 펩티드이고, 링커 L3은, 구체적으로 1개 ~ 10개 아미노산, 더욱 구체적으로 2개 ~ 7개 아미노산, 그리고 가장 구체적으로 5개 아미노산으로 이루어진 펩티드이다. 특정 구현예들에서, 링커 L1 및/또는 L3은 4개(4)의 글리신 아미노산 잔기와, 1개(1)의 세린 아미노산 잔기의 단위 1개 또는 2개를 포함한다[(GGGGS)n, 단, 식 중, n=1 또는 2, 바람직하게 n=1임].

[0225] 중간 링커인 L2는, 구체적으로 10개 ~ 40개 아미노산, 더욱 구체적으로 15개 ~ 30개 아미노산, 그리고 가장 구체적으로 20개 ~ 25개 아미노산으로 이루어진 펩티드이다. 특정 구현예에서, 상기 링커 L2는 4개(4)의 글리신 아미노산 잔기와, 1개(1)의 세린 아미노산 잔기의 단위 1개 또는 2개를 포함한다[(GGGGS)n, 단 식 중, n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8, 바람직하게 n=4임].

[0226] 일 구현예에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 scDb-scFv이다. "scDb-scFv"란 용어는, 단일 사슬 Fv(scFv) 단편이 가요성 Gly-Ser 링커에 의해 단일 사슬 다이아바디(scDb)에 융합된 항체 포맷을 지칭한다. 일 구현예에서, 상기 가요성 Gly-Ser 링커는 2개 ~ 40개의 아미노산, 예컨대 2개 ~ 35개, 2개 ~ 30개, 2개 ~ 25개, 2개 ~ 20개, 2개 ~ 15개, 2개 ~ 10개의 아미노산, 구체적으로 10개의 아미노산으로 이루어진 펩티드이다. 특정 구현예에서, 상기 링커는 4개(4)의 글리신 아미노산 잔기와, 1개(1)의 세린 아미노산 잔기의 단위 1개 또는 2개를 포함한다[(GGGGS)n, 단 식 중, n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8, 바람직하게 n=2임].

[0227] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 다중 특이적 항체는 문헌[WO 2016/0202457; Egan T., et al., mAbs 9(2017) 68-84]에 기재된 MATCH 포맷을 가진다.

[0228] 본 발명의 다중 특이적 항체는 당 분야에 공지된 임의의 편리한 항체 제작 방법을 사용함으로써 제조될 수 있다[예컨대 2중 특이적 구조체 제조에 관한 문헌(Fischer, N. & Leger, O., Pathobiology 74(2007) 3-14; Hornig, N. & Farber-Schwarz, A., Methods Mol. Biol. 907(2012)713-727]과, 2중 특이적 다이아바디 및 탠덤 scFv에 관한 WO 99/57150을 참조한다]. 본 발명의 2중 특이적 구조체를 제조하기 적합한 방법에 관한 특정 예는 여러 가지 중에서 Genmab 기술((Labrijn et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 110(2013) 5145-5150) 참조) 및 Merus 기술((de Kruif et al., Biotechnol. Bioeng. 106(2010) 741-750) 참조)을 추가로 포함한다. 기능성 항체 Fc부를 포함하는 2중 특이적 항체를 제조하기 위한 방법도 또한 당 분야에 공지되어 있다(예컨대 문헌(Zhu et al., Cancer Lett. 86(1994) 127-134); 및 문헌(Suresh et al., Methods Enzymol. 121(1986) 210-228) 참조).

[0229] 이러한 방법은, 통상적으로 공지된 분자 클로닝 기술을 사용하여 2중 특이적 또는 다중 특이적 구조체를 제조하기 위해, 예컨대 하이브리도마 기술을 사용하여, 원하는 항원으로 면역화된 마우스 유래 비장 세포와 골수종 세포를 융합하거나(예컨대 문헌(Yokoyama et al., Curr. Protoc. Immunol. Chapter 2, Unit 2.5, 2006) 참조), 재조합 항체 조작(레파토리 클로닝 또는 파아지 전시/효모 전시)(예컨대 문헌(Chames & Baty, FEMS Microbiol. Letters 189(2000) 1-8) 참조), 그리고 2개 이상의 상이한 모노클로날 항체의 항원 결합 도메인 또는 단편 또는 일부의 조합함으로써 모노클로날 항체를 제조하는 것을 포함한다.

[0230] 본 발명의 다중 특이적 분자는 당 분야에 공지된 방법을 사용하여 구성적 결합 특이성을 접합함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어 2중 특이적 분자의 각각의 결합 특이성은 별도로 생성된 후 서로 간에 접합될 수 있다. 결합 특이성이 단백질 또는 펩티드일 때, 공유 접합을 위한 다양한 커플링제 또는 가교제가 사용될 수 있다. 가교제의 예로서는 단백질 A, 카보디이미드, N-숙신이미딜-5-아세틸-티오아세트산염(SATA), 5,5'-디티오비스(2-니트로벤조산)(DTNB), o-페닐렌디말레이미드(oPDM), N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피온산염(SPDP) 및 설포숙

신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실산염(설포-SMCC)을 포함한다[예를 들어 문헌(Karpovsky et al., 1984 J. Exp. Med. 160: 1686; Liu, M A et al., 1985 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648)을 참조한다]. 기타 방법으로서는 문헌[Paulus, 1985 Behring Ins. Mitt. No. 78, 118-132; Brennan et al., 1985 Science 229:81-83] 및 문헌[Glennie et al., 1987 J. Immunol.139: 2367-2375]에 기술된 방법을 포함한다. 접합제는 SATA 및 설포-SMCC인데, 이것들 둘 다는 Pierce Chemical Co.(Rockford, Ill.)로부터 입수 가능하다.

[0231] 결합 특이성이 항체일 때, 이는 중쇄 2개의 C 말단 경첩 영역의 설프히드릴 결합에 의해 접합될 수 있다. 구체적 구현예에서, 경첩 영역은 접합 전 홀수 개(예컨대 1개)의 설프히드릴 잔기를 함유하도록 변형된다.

[0232] 대안적으로 2개 이상의 결합 특이성은 동일 벡터에서 암호화되어, 동일 숙주 세포에서 발현 및 조립될 수 있다. 이 방법은 2중 특이적 분자가 mAb X mAb, mAb X Fab, Fab X F (ab')$_2$ 또는 리간드 X Fab 융합 단백질일 때 특히 유용하다. 적합하게 본 발명의 다중 특이적 항체는 1개의 단일 사슬 항체 및 결합 결정기를 포함하는 단일 사슬 분자, 또는 결합 결정기 2개를 포함하는 단일 사슬 다중 특이적 분자일 수 있다. 다중 특이적 항체는 단일 사슬 분자 적어도 2개를 포함할 수 있다. 다중 특이적 항체 및 분자를 제조하기 위한 방법은, 예를 들어 미국 특허 제5,260,203호; 미국 특허 제5,455,030호; 미국 특허 제4,881,175호; 미국 특허 제5,132,405호; 미국 특허 제5,091,513호; 미국 특허 제5,476,786호; 미국 특허 제5,013,653호; 미국 특허 제5,258,498호; 및 미국 특허 제5,482,858호에 기술되어 있다.

[0233] 다중 특이적 항체와 이의 특이적 표적의 결합은, 예를 들어 효소결합면역흡착검정(ELISA), 방사성면역검정(REA), FACS 분석, 바이오검정(예컨대 생장 억제) 또는 웨스턴블럿검정(Western Blot assay)에 의해 확인될 수 있다. 이 검정들 각각은, 일반적으로 관심 복합체에 특이적인, 표지화된 시약(예컨대 항체)를 사용하여 특히 관심있는 단백질-항체 복합체의 존부를 확인한다.

[0234] 추가의 양태에서, 본 발명은 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 이의 단편 또는 이의 결합 도메인을 암호화하는 핵산을 제공한다. 이러한 핵산 서열은 포유동물 세포내에서의 발현에 대해 최적화될 수 있다.

[0235] "핵산"이란 용어는 본원에서 "폴리뉴클레오티드(들)"란 용어와 호환되어 사용되고 있으며, 1개 이상의 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드와 이것들의 중합체(단일 가닥 형태 또는 이중 가닥 형태)를 지칭한다. 이 용어는 공지의 뉴클레오티드 유사체 또는 변형된 백본(backbone) 잔기 또는 결합을 함유하는 핵산을 포함하는데, 이것들은 합성, 자연발생 및 비 자연발생되는 것이고, 참조기준 핵산의 결합 특성과 유사한 결합 특성을 가지며, 참조기준 뉴클레오티드의 대사 방식과 유사한 방식으로 대사된다. 이러한 유사체의 예들로서는 포스포로티오에이트, 포스포라미데이트, 메틸 포스포네이트, 키랄-메틸 포스포레이트, 2-O-메틸 리보뉴클레오티드, 펩티드-핵산(PNA)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 달리 명시되지 않는 한, 특정의 핵산 서열은 또한 암묵적으로 (예컨대 축퇴성 코돈 치환으로 인한) 자체의 보존적 변형 변이체와 상보성 서열을 포함할 뿐만 아니라, 명백하게 명시된 서열을 포함하기도 한다. 특히 이하에 상세히 기술된 바와 같이, 축퇴성 코돈 치환은 1개 이상의 선택 코돈(또는 모든 코돈)의 세 번째 위치가 혼합 염기 및/또는 데옥시이노신 잔기로 치환된 서열을 생성함으로써 달성될 수 있다(Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081, 1991; Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:2605-2608, 1985; 및 Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98, 1994).

[0236] 본 발명은 전술된 다중 특이적 항체의 분절 또는 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 암호화하는, 실질적으로 정제된 핵산 분자를 제공한다. 이러한 핵산 분자에 의해 암호화된 폴리펩티드가 적당한 발현 벡터로부터 발현될 때, 이 폴리펩티드는 본 발명의 다중 특이적 항체의 항원 결합능 또는 항원 결합능들을 보일 수 있다.

[0237] 표 1 ~ 표 4에 제시된, 본 발명의 다중 특이적 항체 결합 도메인의 적어도 1개의 CDR 영역과, 보통은 3개의 CDR 영역 모두를 암호화하는 폴리뉴클레오티드도 또한 본 발명에 제공된다. 암호의 축퇴성으로 말미암아, 다양한 핵산 서열은 면역글로불린 아미노산 서열 각각을 암호화할 것이다.

[0238] 폴리뉴클레오티드 서열은 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 이의 단편 또는 이의 결합 도메인을 암호화하는 기존 서열(예컨대 이하 실시예에 기재된 바와 같은 서열)의 신규 고체상 DNA 합성 또는 PCR 돌연변이유발에 의해 제조될 수 있다. 핵산의 직접적인 화학 합성은 당 분야에 공지된 방법, 예컨대 문헌[Narang et al., 1979, Meth. Enzymol.68:90]의 포스포트리에스테르 방법; 문헌[Brown et al., Meth.Enzymol.68: 109, 1979]의 포스포디에스테르 방법; 문헌[Beaucage et al., Tetra.Lett., 22: 1859, 1981]의 디에틸포스포라미다이트 방법; 및 미국 특허 제4,458,066호의 고체 지지체 방법에 의해 달성될 수 있다. PCR에 의해 폴리뉴클레오티드 서열에 돌연변이를 도입하는 것은, 예컨대 문헌[PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H. A. Erlich (Ed.), Freeman Press, NY, N.Y., 1992; PCR Protocols: A Guide to Methods 및 Applications,

Innis et al. (Ed.), Academic Press, San Diego, Calif, 1990; Mattila et al., Nucleic Acids Res. 19:967, 1991; 및 Eckert et al., PCR Methods and Applications 1:17, 1991]에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0239] 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 이의 단편 또는 이의 결합 도메인을 제조하기 위한 발현 벡터 및 숙주 세포도 또한 본 발명에 제공된다.

[0240] "벡터"란 용어는, 그에 결합된 다른 폴리뉴클레오티드를 운반할 수 있는 폴리뉴클레오티드 분자를 지칭하도록 의도된다. 벡터의 한 가지 유형으로서는 "플라스미드"가 있는데, 이는 내부에 추가의 DNA 분절이 결찰될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 지칭한다. 벡터의 또 다른 유형으로서는 추가의 DNA 분절이 바이러스 게놈 안에 들어가 결찰될 수 있는 바이러스 벡터가 있다. 임의의 벡터는 이 벡터가 도입되는 숙주 세포내에서 자율 복제가 가능하다(예컨대 세균 복제 기원을 가지는 세균 벡터 및 에피좀 포유동물 벡터). 기타 벡터(예컨대 비 에피좀 포유동물 벡터)가 숙주 세포에 도입될 때, 이 벡터는 숙주 세포 게놈에 통합될 수 있으며, 이로써 숙주 게놈과 함께 복제된다.

[0241] 게다가 임의의 벡터는 작동 가능하도록 결합된 유전자들의 발현을 인도할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터"(또는 간단하게 "발현 벡터")라 지칭된다. 일반적으로 재조합 DNA 기술에 사용되는 발현 벡터는 종종 플라스미드의 형태를 가진다. 본 명세서에 있어서, "플라스미드"와 "벡터"는 호환되어 사용될 수 있는데, 그 이유는 플라스미드가 가장 일반적으로 사용되는 벡터의 형태이기 때문이다. 그러나 본 발명은 이처럼 동일한 기능을 보이는 다른 형태의 발현 벡터, 예컨대 바이러스 벡터(예컨대 복제 결함 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노 연관 바이러스)를 포함하도록 의도된다. 이러한 구체적인 맥락에서, "작동 가능하도록 결합된"이란 용어는, 2개 이상의 폴리뉴클레오티드(예컨대 DNA) 분절간 기능상 관계를 지칭한다. 통상적으로 이는, 전사된 서열에 대한 전사 조절 서열의 기능상 관계를 지칭한다. 예를 들어 프로모터 또는 인핸서 서열은, 만일 이것이 적당한 숙주 세포 또는 기타 발현계에 있는 암호화 서열의 전사를 자극하거나 조정한다면, 암호화 서열과 작동 가능하도록 결합되어 있는 것이다. 일반적으로 전사된 서열과 작동 가능하도록 결합되어 있는 프로모터 전사 조절 서열은 전사된 서열에 대해 물리적으로 연속적인데, 즉 이 프로모터 전사 조절 서열은 시스 작동성(cis-acting)이다. 그러나 몇몇 전사 조절 서열, 예컨대 인핸서는, 이것의 전사 향상 대상인 암호화 서열에 물리적으로 연속적이어야 한다거나, 가까이에 위치하여야 한다거나 할 필요가 없다.

[0242] 본 다중 특이적 항체 사슬 또는 결합 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 발현시키기 위해서는 다양한 발현 벡터가 사용될 수 있다. 바이러스 기반 발현 벡터 및 비 바이러스 발현 벡터 둘 다가 포유동물 숙주 세포 내에서 항체를 생산하는데 사용될 수 있다. 비 바이러스 벡터 및 계로서는 통상 단백질 또는 RNA를 발현시키기 위한 발현 카세트를 가지는 플라스미드, 에피좀 벡터, 그리고 인간 인공 염색체를 포함한다(예컨대 문헌(Harrington et al., Nat Genet. 15:345, 1997)을 참조한다). 예를 들어 포유동물(예컨대 인간) 세포에서 CD137 결합 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드의 발현에 유용한 비 바이러스 벡터로서는 pThioHis A, B 및 C, pcDNA3.1/His, pEBVHis A, B 및 C(Invitrogen, San Diego, Calif.), MPS V 벡터와, 기타 단백질을 발현시키기 위한 것으로서 당 분야에 공지된 다수의 기타 벡터를 포함한다. 유용한 바이러스 벡터로서는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노 연관 바이러스, 헤르페스 바이러스를 기반으로 한 벡터, SV40, 인간유두종바이러스, HBP 엡스타인 바 바이러스를 기반으로 한 벡터, 백시니아 바이러스 벡터 및 셈리키 포레스트 바이러스(Semliki Forest virus; SFV)를 포함한다. 문헌[Brent et al., 상동; Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49:807, 1995; 및 Rosenfeld et al., Cell 68: 143, 1992]을 참조한다.

[0243] 발현 벡터의 선택은, 벡터가 발현되도록 의도된 숙주 세포에 의존적이다. 통상적으로 발현 벡터는 다중 특이적 항체 사슬 또는 이의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오티드에 작동 가능하도록 결합된 프로모터와 기타 조절 서열(예컨대 인핸서)을 함유한다. 일 구현예에서, 유도성 프로모터는, 유도 조건하에 있을 때를 제외하고, 삽입된 서열의 발현을 막기 위해 사용된다. 유도성 프로모터로서는, 예컨대 아라비노스, lacZ, 메탈로티오네인 프로모터 또는 열 충격 프로모터를 포함한다. 형질전환된 유기체의 배양액은, 발현 생성물이 숙주 세포에 의해 더 잘 관용되는 암호화 서열 군집에 대한 편향(biasing) 없이 비유도성 조건하에서 증식될 수 있다. 프로모터에 더하여 기타 조절 요소들도 또한 본 항체 사슬 또는 단편의 효율적인 발현에 필요할 수 있거나, 이에 요망될 수 있다. 이러한 요소는 통상 ATG 개시 코돈 및 인접 리보좀 결합 부위 또는 기타 서열을 포함한다. 뿐 아니라 발현 효율은 세포계에서 사용되기 적당한 인핸서를 포함시킴으로써 향상될 수 있다[예를 들어 문헌(Scharf et al., Results Probl. Cell Differ. 20: 125, 1994; 및 Bittner et al., Meth.Enzymol. 153:516, 1987)을 참조한다]. 예를 들어 SV40 인핸서 또는 CMV 인핸서는 포유동물 숙주 세포 내에서 발현을 증가시키는데 사용될 수 있다.

[0244] 발현 벡터는 또한 분비 신호 서열 위치를 제공하여, 삽입된 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 이의 단편 또는 이의 결합 도메인 서열에 의해 암호화되는 폴리펩티드를 가지는 융합 단백질을 생성할 수도 있다. 더 빈번하게, 삽입된 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 이의 단편 또는 이의 결합 도메인 서열은 벡터에 포함되기 전 신호 서열과 결합한다. 다중 특이적 항체 경쇄 및 중쇄 가변 도메인의 결합 도메인을 암호화하는 서열을 수용하는데 사용될 벡터는 또한 종종 이의 불변 영역 또는 일부를 암호화하기도 한다. 이러한 벡터는 가변 영역이, 불변 영역을 가지는 융합 단백질로서 발현되는 것을 허용하고, 이를 통하여 비변형 항체 및 이의 항원 결합 단편의 생성이 유도된다. 통상적으로 이러한 불변 영역은 인간의 것이다.

[0245] "재조합 숙주 세포"(또는 간단히 "숙주 세포")란 용어는, 내부에 재조합 발현 벡터가 도입된 세포를 지칭한다. 이러한 용어는 특정의 대상 세포뿐만 아니라, 이러한 세포의 자손까지라도 지칭하도록 의도됨이 이해될 것이다. 돌연변이 또는 환경의 영향 중 어느 하나로 말미암은 임의의 변형은 후세대에서 일어날 수 있으므로, 이러한 자손은 실상 부모 세포와 동일할 수는 없지만, 본원에 사용된 바와 같은 "숙주 세포"란 용어의 범위 안에는 여전히 포함된다.

[0246] 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 이의 단편 또는 이의 도메인을 보유하면서 이를 발현시키기 위한 숙주 세포는 원핵생물 또는 진핵생물 중 어느 하나일 수 있다. 이.콜라이(*E. coli*)는 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 클로닝과 발현에 유용한 원핵생물 숙주 중 하나이다. 사용하기 적합한 기타 미생물 숙주로서는 간균류, 예컨대 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*) 및 기타 장내세균, 예컨대 살모넬라(*Salmonella*), 세라티아(*Serratia*) 및 다양한 슈도모나스(*Pseudomonas*) 종을 포함한다. 이러한 원핵생물 숙주에 있어, 통상 숙주 세포와 양립 가능한 발현 제어 서열(예컨대 복제 기원)을 함유하는 발현 벡터가 제조될 수도 있다. 더욱이 널리 공지된 여러 프로모터, 예컨대 락토스 프로모터계, 트립토판(trp) 프로모터계, 베타-락타마아제 프로모터계 또는 파아지 람다로부터 유래하는 프로모터계 임의의 수만큼이 존재할 것이다. 프로모터는 통상 선택적으로 작동인자 서열과 함께 발현을 제어하고, 전사와 번역을 개시 및 종결하기 위한 리보좀 결합 부위 서열 등을 가진다. 본 발명의 CD137 결합 폴리펩티드를 발현시키기 위해 기타 미생물, 예컨대 효모도 또한 사용될 수 있다. 바큘로바이러스 벡터와 함께 곤충 세포도 또한 사용될 수 있다.

[0247] 일 구현예에서, 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 이의 단편 또는 이의 결합 도메인을 발현 및 생산하는데 포유동물 숙주 세포가 사용된다. 예를 들어 이 포유동물 숙주 세포는 내인성 면역글로불린 유전자를 발현하는 하이브리도마 세포주 또는 외인성 발현 벡터를 보유하는 포유동물 세포주 중 어느 하나일 수 있다. 이 포유동물 숙주 세포는 임의의 정상 유한증식성 동물 세포 또는 인간 세포, 또는 정상이거나 비정상인 무한증식성 동물 세포 또는 인간 세포를 포함한다. 예를 들어 비변형 면역글로불린을 분비할 수 있는 숙주 세포주로서 적합한 것 다수(예컨대 CHO 세포주, 다양한 Cos 세포주, HeLa 세포, 골수종 세포주, 형질전환된 B 세포 및 하이브리도마)가 개발되었다. 폴리펩티드를 발현시키기 위해 포유동물 조직 세포 배양액을 사용하는 것은, 일반적으로 문헌, 예컨대 문헌[Winnacker, FROM GENES TO CLONES, VCH Publishers, N.Y., N.Y., 1987]에 논의되어 있다. 포유동물 숙주 세포용 발현 벡터는 발현 제어 서열, 예컨대 복제 기원, 프로모터 및 인핸서[예를 들어 문헌(Queen, et al., Immunol. Rev. 89:49-68, 1986) 참조], 그리고 필요한 가공 정보 부위, 예컨대 리보좀 결합 부위, RNA 스플라이싱 부위, 폴리아데닐화 부위, 그리고 전사 종결인자 서열을 포함할 수 있다. 이러한 발현 벡터는, 보통 포유동물 유전자 또는 포유동물 바이러스로부터 유래한 프로모터를 함유한다. 적합한 프로모터는 구성적, 세포 유형 특이적, 단계 특이적 및/또는 변조 가능한 것이거나, 조절 가능한 것일 수 있다. 유용한 프로모터로서는, 메탈로티오네인 프로모터, 구성적 아데노바이러스 주요 후기 프로모터(major late promoter), 덱사메타손 유도성 MMTV 프로모터, SV40 프로모터, MRP polIII 프로모터, 구성적 MPS V 프로모터, 테트라사이클린 유도성 CMV 프로모터(예컨대 인간 즉시 초기(immediate-early) CMV 프로모터), 구성적 CMV 프로모터, 그리고 당 분야에 공지된 프로모터-인핸서 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0248] 관심 폴리뉴클레오티드 서열을 함유하는 발현 벡터를 도입하기 위한 방법은 세포성 숙주의 유형에 따라서 달라진다. 예를 들어 염화칼슘 형질감염은 보통 원핵생물 세포에 사용되는 반면, 인산칼슘 처리 또는 전기천공법은 기타 세포성 숙주에 사용될 수 있다[일반적으로 문헌(Sambrook, et al. 상동)을 참조한다]. 기타 방법으로서는, 예컨대 전기천공법, 인산칼슘 처리, 리포좀 매개 형질전환법, 주입법 및 미세주입법, 탄도 방법(ballistic method), 바이로좀(virosome), 면역리포좀, 다가 양이온:핵산 접합체, 나출 DNA, 인공 비리온, 헤르페스 바이러스 구조 단백질 VP22에의 융합(Elliot & O'Hare, Cell 88:223, 1997), 제제에 의해 향상되는 DNA 흡수, 그리고 생체외 형질도입을 포함한다. 재조합 단백질의 장기 고수율 생산을 위해, 안정적인 발현이 종종 요망될 것이다. 예를 들어 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 이의 단편 또는 이의 결합 도메인을 안정적으로 발현하는 세포주는 바이러스 복제 기원 또는 내인성 발현 요소 및 선택 마커 유전자를 함유하는 본 발명의 발현 벡터를 사용하여

제조될 수 있다. 벡터 도입후 세포는 선택적 배지에 대해 스위칭(switching)되기 전, 농축 배지 중에서 1일 ~ 2일 동안 생장하도록 허용될 수 있다. 선택 마커의 목적은 선택에 내성을 부여하는 것으로서, 이 마커의 존재는 도입된 서열을 선택 배지에서 성공적으로 발현하는 세포의 생장을 허용한다. 내성으로서, 안정적으로 형질감염된 세포는 세포 유형에 적당한 조직 배양 기술을 이용하여 증식될 수 있다. 그러므로 본 발명은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법을 제공하는데, 이 경우 상기 방법은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 암호화하는 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양함으로써, 본 발명의 상기 항체 또는 이의 단편이 발현되도록 만드는 단계를 포함한다.

[0249] 일 양태에서, 본 발명은 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 이의 결합 도메인 또는 이의 단편을 제조하는 방법으로서, 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 이의 결합 도메인 또는 이의 단편을 암호화하는 핵산을 발현하는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0250] 추가의 양태에서, 본 발명은 본 발명의 다중 특이적 항체와, 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 조성물을 향상 또는 안정화하거나, 조성물의 제조를 가속화한다. 약학적으로 허용 가능한 담체로서는 생리학적으로 양립 가능한 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다.

[0251] 본 발명의 약학 조성물은 당 분야에 공지된 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 투여 경로 및/또는 방식은 원하는 결과에 따라서 달라진다. 투여는 정맥내, 근육내, 복막내 또는 피하 투여될 수 있거나, 표적 부위에 가까운 부위에서 투여가 이루어질 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 (예컨대 주사 또는 주입에 의한) 정맥내, 근육내, 피하, 비경구, 척추 또는 표피 투여에 적합하여야 할 것이다. 투여 경로에 따라서, 활성 화합물, 즉 본 발명의 다중 특이적 항체가 재료로 코팅되어 그 내부에 들어갈 수 있고, 이로써 화합물은, 이 화합물을 비활성화할 수 있는 산의 작용 및 기타 자연 조건으로부터 보호될 수 있다.

[0252] 본 발명의 약학 조성물은 널리 공지되어 있고, 당 분야에서 일상적으로 행하여지는 방법에 따라 제조될 수 있다. 예컨대 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000; 및 Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]을 참조한다. 약학 조성물은, 바람직하게 GMP 조건 하에서 제조된다. 통상적으로 본 발명의 다중 특이적 항체 치료적 유효 용량 또는 유효 용량만큼이 본 발명의 약학 조성물에 사용된다. 본 발명의 다중 특이적 항체는 당 업자들에게 공지된 종래의 방법에 의해 약학적으로 허용 가능한 투여형으로 제제화된다. 투여 계획은 최적의 원하는 반응(예컨대 치료 반응)이 제공되도록 조정된다. 예를 들어 단일 볼루스 투여가 수행될 수 있거나, 수 회 분할 용량만큼이 경시적으로 투여될 수 있거나, 용량은 치료 상황의 응급도에 의해 알려지는 바와 비례하여 감소 또는 증가할 수 있다. 투여의 용이함과 투여량의 균일성을 도모하기 위해 비경구 조성물을 투여 단위형으로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 바와 같은 투여 단위형이란, 치료될 대상체에 맞춘, 단위 투여형과 같이 물리적으로 별개인 단위들을 지칭하는데; 이 경우 각각의 단위에는 원하는 치료 효과가 발휘되도록 추산된 소정량만큼의 활성 화합물이, 필요한 약학 담체와 함께 담겨있다.

[0253] 본 발명의 약학 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 환자에게 독성을 미치지 않고 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는데 유효한 활성 성분의 양만큼을 수득하기 위해 변경될 수 있다. 선택된 투여량 수준은 다양한 약동학적 인자, 예컨대 사용된 본 발명의 특정 조성물, 또는 이의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물의 배출 속도, 치료 기간, 사용된 특정 조성물과 함께 사용되는 기타 약물, 화합물 및/또는 재료, 치료중인 환자의 나이, 성별, 체중, 상태, 전반적인 건강상태 및 지금까지의 병력, 그리고 이와 유사한 인자들에 의존적이다.

[0254] 본 발명의 다중 특이적 항체는 보통 다수의 때에 투여된다. 단일 투여간 간격은 1주일, 1개월 또는 1년일 수 있다. 간격은 또한 환자에 있어 본 발명의 다중 특이적 항체의 혈중 수준을 측정함으로써 알려지는 바와 같이 불규칙적일 수도 있다. 대안적으로 본 발명의 다중 특이적 항체는 적은 투여 횟수가 요구되는 경우 지연 방출 제제로서 투여될 수 있다. 투여량과 투여횟수는 환자에 있어 항체의 반감기에 따라 달라진다. 일반적으로, 인간화된 항체는 키메라 항체 및 비 인간 항체의 반감기보다 더 긴 반감기를 보인다. 투여량과 투여 횟수는 치료가 예방적인 것인지 또는 치료적인 것인지에 따라서 달라질 수 있다. 예방적 적용의 경우, 비교적 적은 투여량이 비교적 빈번하지 않은 간격을 두고 오랜 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 환자들은 자신의 남은 생애 동안 계속해서 치료를 받기도 한다. 치료적 적용의 경우, 비교적 많은 투여량이 비교적 짧은 간격을 두고 투여되는데, 이는 종종 질환의 진행이 느려지거나 종결될 때까지 이루어져야 하고, 바람직하게는 환자가 질환 증상의 부분적 또는 완전한 완화를 보일 때까지 이루어져야 한다. 그 다음, 환자는 예방적 투여계획에 따라 투여받을 수 있다.

[0255] 일 양태에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 본 발명의 약학 조성물에 관한 것이다. 적합한 구현예에서, 본 발명은 증식성 질환, 구체적으로 암 치료가 필요한 대상체에서 그의 치료에 사용하기 위한 다중 특이적 항체 또는 약학 조성물을 제공한다.

[0256] 다른 양태에서, 본 발명은 증식성 질환, 구체적으로 암을 치료하기 위한 의약을 제작할 때 사용하기 위한 다중 특이적 항체 또는 약학 조성물을 제공한다.

[0257] 또 다른 양태에서, 본 발명은 증식성 질환, 구체적으로 암 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하기 위한 다중 특이적 항체 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0258] 추가의 양태에서, 본 발명은 증식성 질환, 구체적으로 암 치료가 필요한 대상체에서 이를 치료하기 위한 의약을 제작할 때 본 다중 특이적 항체 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0259] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 다중 특이적 항체 치료적 유효량만큼을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 적합한 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 다중 특이적 항체 치료적 유효량만큼을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 증식성 질환, 구체적으로 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0260] "대상체"란 용어는 인간 및 비인간 동물을 포함한다. 비인간 동물은 모든 척추동물, 예컨대 포유동물 및 비포유동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 소, 닭, 양서류 및 파충류를 포함한다. 명시된 경우를 제외하고, "환자" 또는 "대상체"란 용어들은 본원에서 호환되어 사용된다.

[0261] 본원에 사용된 바와 같은 "치료", "치료하는 것", "치료하다", "치료된" 등과 같은 용어는, 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 수득하는 것을 지칭한다. 이 효과는 어떤 질환 및/또는 해당 질환으로 인할 수 있는 부작용을 부분적으로나 완전히 치유하거나, 해당 질환의 진행을 지연시킨다는 관점에서 치료적일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "치료"는, 포유동물, 예컨대 인간에서 어떤 질환에 대한 임의의 치료를 포괄하며, (a) 해당 질환을 억제하는 것, 예컨대 이 질환의 발달을 중단시키는 것; 그리고 (b) 해당 질환을 완화시키는 것, 즉 이 질환의 퇴행을 유발시키는 것을 포함한다.

[0262] "치료적 유효량" 또는 "유효 양"이란 용어들은, 어떤 질환을 치료하기 위해 포유동물 또는 기타 대상체에 투여될 때 해당 질환의 이와 같은 치료를 달성하기 충분한, 어떤 제제의 양을 지칭한다. "치료적 유효량"은 제제, 질환 및 이의 심각성, 치료받을 대상체의 나이, 체중 등에 따라서 달라질 것이다.

[0263] 일 구현예에서, 증식성 질환은 암이다. "암"이란 용어는 비정상 세포의 급속하고도 제어 불가능한 생장으로 특징지어지는 질환을 지칭한다. 암세포는 국소적으로, 또는 혈류 및 림프계를 통해서 몸의 다른 부분으로 퍼져나갈 수 있다. "종양" 및 "암"이란 용어는 본원에서 호환되어 사용되고 있는데, 예컨대 상기 두 용어는 고형 및 액체형, 예컨대 확산성(diffuse) 또는 순환성(circulating) 종양을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "암" 또는 "종양"이란 용어는 전악성뿐만 아니라, 악성인 암과 종양을 포함한다. "암"이란 용어는, 모든 고형암 및 혈액암을 포함한 광범위한 종양을 의미하도록 본원에 사용된다. 이러한 종양의 예로서는 양성 또는 구체적으로 악성 종양, 고형 종양, 뇌암, 신장암, 간암, 부신암, 방광암, 유방암, 위암(예컨대 위 종양), 식도암, 난소암, 자궁경부암, 결장암, 직장암, 전립선암, 췌장암, 폐암(예컨대 비소세포폐암 및 소세포폐암), 질암, 갑상선암, 흑색종(예컨대 정제불가 또는 전이 흑색종), 신세포암종, 육종, 교모세포종, 다발성골수종 또는 위장관암, 구체적으로 결장암종 또는 결장직장선암종, 두경부 종양, 자궁내막암, 코든증후군(Cowden syndrome), 레르미트-뒤클로병(Lhermitte-Duclos disease), 반나얀-조나나 증후군(Bannayan-Zonana syndrome), 전립선 비대증, 신생물, 구체적으로 상피 신생물, 바람직하게 유암종 또는 편평세포암종, 만성림프구성백혈병, 만성골수성백혈병(예컨대 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성백혈병), 급성 림프아구성백혈병(예컨대 필라델피아 염색체 양성 급성 림프아구성백혈병), 비호지킨림프종, 형질세포골수종, 호지킨림프종, 백혈병 및 이의 임의의 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직한 구현예에서, 암은 폐암, 바람직하게 비소세포폐암(NSCLC)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 암은 결장직장암이다.

[0264] 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 본 발명의 조성물은 고형 종양뿐 아니라 액체형 종양의 생장을 억제한다. 추가의 구현예에서, 증식성 질환은 고형 종양이다. "고형 종양"이란 용어는, 특히 유방암, 난소암, 결장암, 직장암, 전립선암, 위암(구체적으로 위의 암), 자궁경부암, 폐암(예컨대 비소세포폐암 및 소세포폐암) 및 두경부 종양을 의미한다. 추가로, 종양의 유형과 사용된 특정 조합에 따라서, 종양 부피의 감소가 달성될 수 있다. 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 본 발명의 조성물은 또한 암이 발병한 대상체에서 종양의 전이적 확산 및 생장 또는 미세전이 발달을 예방하는 데 적합하다.

[0265] 일 구현예에서, 상기 암은 PD-L1 양성인데, 바람직하게 상기 암은 건강한 조직과는 비교되게 PD-L1을 높은 수준으로 발현하고, 구체적으로 상기 암은 건강한 조직에서의 PD-L1 발현(각각 mRNA 또는 단백질)과 비교되었을 때, PD-L1(mRNA 또는 단백질)을 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배 더 높은 수준으로 발현한다. 몇몇 구현예에서, 상기 암은 악성이다. 몇몇 구현예에서, 상기 암은 양성이다. 몇몇 구현예에서, 상기 암은 원발성이다. 몇몇 구현예에서, 상기 암은 속발성이다. 일 구현예에서, 상기 암은 폐암, 바람직하게는 비소세포폐암(NSCLC)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 암은 결장직장암이다.

[0266] 일 양태에서, 본 발명은 본 발명의 다중 특이적 항체 또는 본 발명의 약학 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이다. 본 키트는 사용 지침; 기타 시약, 예컨대 표지, 치료제 또는 킬레이트화나 커플링에 유용한 제제, 표지화될 항체 또는 치료제 또는 방사선방호 조성물을 비롯하여 1개 이상의 기타 요소; 투여를 위한 항체 분자를 제조하기 위한 디바이스 또는 기타 재료; 약학적으로 허용 가능한 담체; 및 대상체로의 투여를 위한 디바이스 또는 기타 재료를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 키트는 본 발명의 다중 특이적 항체를 약학적 유효량만큼 포함한다. 추가의 구현예에서, 키트는 본 발명의 다중 특이적 항체(동결건조 형태) 치료적 유효량만큼 및 희석제와, 선택적으로는 사용 지침을 포함한다. 상기 키트는 재구성을 위한 필터 바늘(filter needle)과 주사를 위한 바늘을 추가로 포함할 수 있다.

[0267] **서열 목록(돌연변이는 AHo 번호매김 체계에 따라 지정되어 있고, CDR은 Numab CDR 정의에 따라 정의됨)**

[0268] [표 1]

본 발명의 PDL1 결합 도메인의 예

서열 번호	Ab 영역	서열
1	HCDR1	GFSFSSGYDMC
2	HCDR2	CVVAGSVDITYYASWAKG
3	HCDR3 33-03-G02	RKDAYSDAFNL
4	HCDR3 33-03-G02, VH-Y112A	RKDAASDAFNL
5	LCDR1	QASQSINDYLA
6	LCDR2	KASTLAS
7	LCDR3 33-03-G02	QQGYIITDIDNV
8	LCDR3 33-03-G02, VL_Q108A	QAGYIITDIDNV
9	LCDR3 33-03-G02, VL-G109A	QQAYIITDIDNV
10	LCDR3 33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A	QAAYIITDIDNV
11	VH 33-03-G02 (PRO830; PRO1075; PRO1076; PRO1434)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVA GSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKDAYSDAF NLWGQGTLVTVSS
12	VH 33-03-G02, VH-Y112A (PRO1089; PRO1494)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVA GSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKDAASDAF NLWGQGTLVTVSS
13	VL 33-03-G02 (PRO830; PRO1089)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYIITDIDNVFGTGTKVTVLG
14	VL 33-03-G02, VL-Q108A (PRO1075; PRO1494)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAGYIITDIDNVFGTGTKVTVLG
15	VL 33-03-G02, VL-G109A (PRO1076)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYIITDIDNVFGTGTKVTVLG
16	VL 33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A (PRO1434)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDIDNVFGTGTKVTVLG

[0269]

[0270] [표 2]

본 발명의 HER2 결합 도메인의 예

서열 번호	설명	서열
17	HCDR1 트라스투주맙	GFNIKDTYIH
18	HCDR2 트라스투주맙	RIYPTNGYTRYADSVKG
19	HCDR3 트라스투주맙	RWGGDGFYAMDY
20	LCDR1 트라스투주맙	RASQDVNTAVA
21	LCDR2 트라스투주맙	SASFLYS
22	LCDR3 트라스투주맙	QQHYTTPPT
23	VH 트라스투주맙	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDYWGQGTLVTVSS
24	VH 트라스투주맙 (G51C)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDYWGQGTLVTVSS
25	VL 트라스투주맙 (λ - 캡핑됨)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFL YSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGGGTKLTVLG
26	VL 트라스투주맙 (G14IC) (λ - 캡핑됨)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFL YSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKLTVLG
27	HCDR1 퍼투주맙	GFTFTDYTMD
28	HCDR2 퍼투주맙	DVNPNSGGSIYNQRFKG
29	HCDR3 퍼투주맙	RNLGPSFYFDY
30	LCDR1 퍼투주맙	KASQDVSIGVA
31	LCDR2 퍼투주맙	SASYRYT
32	LCDR3 퍼투주맙	QQYYIYPYT
33	VH 퍼투주맙	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVN PNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYF DYWGQGTLVTVSS

[0271]

[0272]

34	VH 파루주맙 (G5IC)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKCLEWVADVN PNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYF DYWGQGTLVTVSS
35	VL 파루주맙 (λ - 캡핑됨)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYR YTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGTGTKVTVLG
36	VL 파루주맙 (G114C) (λ - 캡핑됨)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYR YTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGCGTKVTVLG

[0273] [표 3]

본 발명의 CD3 결합 도메인의 예

서열 번호	설명	서열
37	HCDR1	GFSLSSYDMS
38	HCDR2	ASYASGPTYYASWAKG
39	HCDR3	RGGWTGTSHSNI
40	LCDR1	QSSQSVFSNNYLA
41	LCDR2	SASTLAS
42	LCDR3	LGSYACSSADCYV
43	VH 28-21-D09 sc04	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYDMSWVRQAPGKGLAWIGASYASG PTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARGGWTGTSHSNIWG QGTLVTVSS
44	VL 28-21-D09 sc04	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLG

[0274]

[0275] [표 4]

본 발명의 인간 혈청 알부민(HSA) 의 예

서열 번호	설명	서열
항 HSA 도메인 19-01-H04-sc03		
45	HCDR1	GFSLSSNAMG
46	HCDR2	IISVGGFTYYASWAKG
47	HCDR3	RDRHGGDSSGAFYL
48	LCDR1	QSSESVYSNNQLS
49	LCDR2	DASDLAS
50	LCDR3	AGGFSSSSDTA
51	$VH_{19\text{-}01\text{-}H04\text{-}sc03}$	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSNAMGWVRQAPGKGLEYIGIISVGG FTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARDRHGGDSSGAFY LWGQGTLVTVSS
52	$VL_{19\text{-}01\text{-}H04\text{-}sc03}$	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSESVYSNNQLSWYQQKPGQPPKLLIYDASDL ASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAGGFSSSSDTAFGGGTKLTVLG
항 HSA 도메인 23-13-A01-sc02		
53	HCDR1	GFSFSSSYWIC
54	HCDR2	CVFTGDGTTYYASWAKG
55	HCDR3	RPVSVYYYGMDL
56	LCDR1	QASQIISSRSA
57	LCDR2	QASKLAS
58	LCDR3	QCTYIDSNFGA
59	$VH_{23\text{-}13\text{-}A01\text{-}sc02}$	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWVGCVF TGDGTTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYY GMDLWGQGTLVTVSS
60	$VL_{23\text{-}13\text{-}A01\text{-}sc02}$	DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQIISSRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQCTYIDSNFGAFGGGTKLTVLG
항 HSA 도메인 19-04-A10-sc02		
61	HCDR1	GFSLSSYAMN
62	HCDR2	HINAGDIAYYATWAKG

[0276]

[0277]

63	HCDR3	RGAGGFSTGPFKL
64	LCDR1	QASESINSRLA
65	LCDR2	DASDLTS
66	LCDR3	QGYGGSSTTT
67	VH 19-04-A10-sc02 (PRO2155)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYAMNWVRQAPGKGLEWIGHINA GDIAYYATWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGAGGFSTGP FKLWGQGTLVTVSS
68	VH 19-04-A10-sc06 (G51C) (PRO2317)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYAMNWVRQAPGKCLEWIGHINA GDIAYYATWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGAGGFSTGP FKLWGQGTLVTVSS
69	VL 19-04-A10-sc02 (PRO2155)	AFELTQSPSSLSASVGDRVTITCQASESINSRLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLTS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGYGGSSTTFGGGTKLTVLG
70	VL 19-04-A10-sc06 (G141C) (PRO2317)	AFELTQSPSSLSASVGDRVTITCQASESINSRLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLTS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGYGGSSTTFGCGTKLTVLG

[0278] [표 5]

본 발명의 CD137 결합 도메인의 예

서열 번호	설명	서열
항 CD137 도메인 38-27-A11 sc07		
71	HCDR1	GFSFSANYYPC
72	HCDR2	CIYGGSSDITYDANWTKG
73	HCDR3	RSAWYSGWGGDL
74	LCDR1	QASQSISNRLA
75	LCDR2	SASTLAS
76	LCDR3	QSTYYGNDGNA
77	VH 38-27-A11 sc07 (G51C)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSANYYPCWVRQAPGKCLEWIGCIYG GSSDITYDANWTKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARSAWYSG WGGDLWGQGTLVTVSS
78	VL 38-27-A11 sc07 (G14IC)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISNRLAWYQQKPGKAPKLLIYSASTLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYYGNDGNAFGCGTKVTVLG

[0279]

[0280] [표 6]

본 발명의 다중 특이적 분자의 예

서열 번호	설명	서열
실시예 2 의 구조체: 항 HER2xPDL1(□ κωxCD3 (xHSA)		
PRO1454 (트리바디)		
79	서열_1PRO1454	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLGGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFSLSSYDMSWVRQA PGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCA RGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSS
80	서열_2PRO1454	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLI YKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYIITDIDNVFGTGTKV TVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSG YDMCWIRQPPGKGLEWIGCVYAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSS
PRO1455 (트리바디)		
81	서열_1PRO1455	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYSASKLAAGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNRYSNPDIYNVFGTGTKVTVLGTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLAS

[0281]

[0282]

		GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLGGG
		GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYDMSWV
		RQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAT
		YFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSS
82	서열_2PRO1455	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFNSNYYMCWVRQAPGKGLEWIGCIYVGS
		HVNTYYANWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCATGSSVLYFKFW
		GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
		SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCG
		GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLI
		YKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAYIITDIDNVFGTGTKV
		TVLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSSSG
		YDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSV
		TAADTAVYYCARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSS
PRO1456 (트리바디)		
83	서열_1PRO1456	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG
		VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
		IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
		YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGGSDIQM
		TQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLASGVPS
		RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLGGGGGS
		GGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYDMSWVRQA
		PGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCA
		RGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSS
84	서열_2PRO1456	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG
		YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYW
		GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
		SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCG
		GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLI
		YKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDIDNVFGTGTKV
		TVLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSSSG
		YDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSV
		TAADTAVYYCARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSS
PRO1498 (트리바디)		
87	서열_1PRO1498	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYSASKLAAGV
		PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNRYSNPDIYNVFGTGTKVTVLGTVA
		APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
		KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGGS
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLAS
		GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLGGG
		GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYDMSWV
		RQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAT
		YFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSS

[0283]

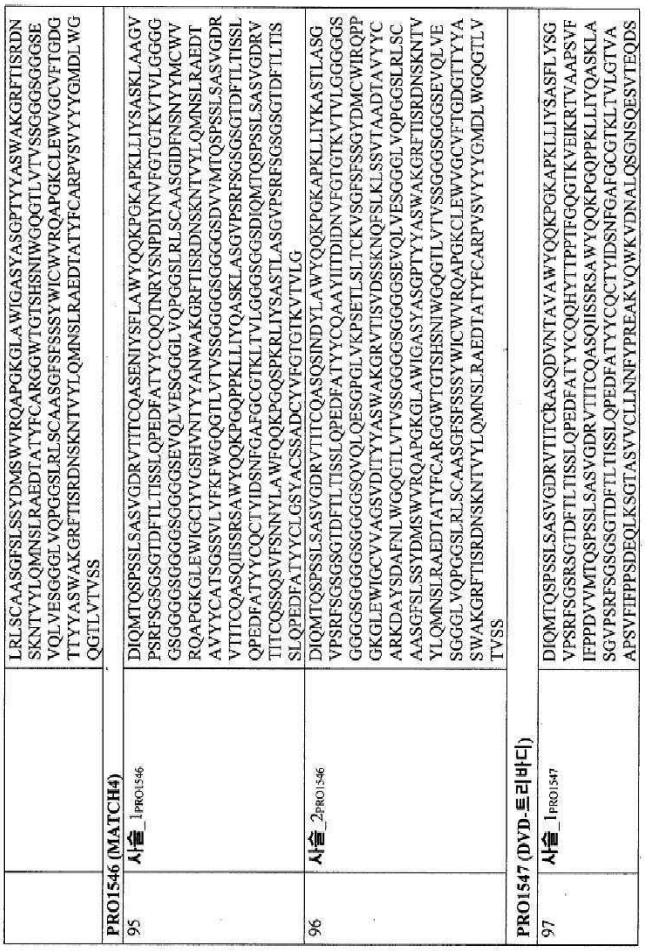
[0284]

88	서열_2PRO1498	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGIDFNSNYYMCWVRQAPGKGLEWIGCIYVGS HVNTYYANWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCATSGSSVLYFKFW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCG GGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLI YKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDDNVFGTGTKV TVLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSG YDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSS
PRO1543 (MATCH4)		
89	서열_1PRO1543	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKLTVLGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK CLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTV AASGFSLSSYDMSWVRQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRAEDTAVYFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSSGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKCLEWVGCVFTGDGTTYYA SWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAIYFCARPVSVYYYGMDLWGQGTLV TVSS
PRO1544 (MATCH4)		
90	서열_2PRO1543	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDDNVFGTGTKVTVLGGGGGS GGGSGGGGSGGGSGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPP GKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFSFSSYWICWVRQAPGKCLEWVGCVFTGDGTTYYA SWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYGMDLWGQGTLV TVSS
PRO1544 (MATCH4)		
91	서열_1PRO1544	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDDNVFGTGTKVTVLGGGGGS

[0285]

92	서열_2PRO1544	GGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPP GKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYC FATYYCQCTYIDSNFGAFGCGTKLTVLGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLG
PRO1545 (MATCH4)		
93	서열_1PRO1545	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDDNVFGTGTKVTVLGGGGGS GGGSGGGGSGGGSGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPP GKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYC FATYYCQCTYIDSNFGAFGCGTKLTVLGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLG
94	서열_2PRO1545	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYSASKLAAGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNRYSNPDIYNVFGTGTKVTVLGGGG GSGGGGSGGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFNSNYYMCWV RQAPGKGLEWIGCIYVGSHVNTYYANWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDT AVYYCATSGSSVLYFKFWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS

[0286]



		LRLSCAASGFSLSSYDMSWVRQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSSGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKCLEWVGCVFTGDG TTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYGMDLWG QGTLVTVSS
PRO1546 (MATCH4)		
95	서열_1PRO1546	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYSASKLAAGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNRYSNPDIYNVFGTGTKVTVLGGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFNSNYYMCWV RQAPGKGLEWIGCIYVGSHVNTYYANWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDT AVYYCATSGSSVLVFKFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSDVVMTQSPSSLSASVGDR VTITCQASQIISSRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQCTYIDSNFGAFGCGTKLTVLGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCQSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLG
96	서열_2PRO1546	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDIDNVFGTGTKVTVLGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPP GKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFSLSSYDMSWVRQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRAEDTATYFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSSGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKCLEWVGCVFTGDGTTYYA SWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYGMDLWGQGTLV TVSS
PRO1547 (DYD-트리바디)		
97	서열_1PRO1547	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPDVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQIISSRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQCTYIDSNFGAFGCGTKLTVLGTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS

[0287]

		KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLGGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYDMSWV RQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAT YFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSS
98	서열_2PRO1547	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWI CWVRQAPGKCLEWVGCVFTGDGTTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRA EDTATYFCARPVSVYYYYGMDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQAAYIITDIDNVFGTGTKVTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGP GLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWA KGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKDAYSDAPNLWGQGTLVTVSS
PRO1548 (DVD-트리바디)		
99	서열_1PRO1548	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPDVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQIISSRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLA SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQCTYIDSNFGAFGCGTKLTVLGTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLGGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYDMSWV RQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAT YFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSS
100	서열_2PRO1548	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYW

[0288]

			GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWI
			CWVRQAPGKCLEWVGCVFTGDGTTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRA
			EDTATYFCARPVSVYYYGMDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
			LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI
			CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASE
			NIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYSASKLAAGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT
			YYCQQTNRYSNPDIYNVFGTGTKVTVLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES
			GGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFNSNYYMCWVRQAPGKGLEWIGCIYVGSHVNTYY
			ANWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCATSGSSVLYFKFWGQGTLV
			TVSS
PRO1557 (MATCH4)			
101	서열_1 PRO1557		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG
			VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKLTVLGGGGSGG
			GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK
			CLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR
			WGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSDVVMTQSPSSLSASVGDRVTITC
			QASQIISSRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
			FATYYCQCTYIDSNFGAFGCGTKLTVLGGGSGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
			QSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
			EDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLG
102	서열_2 PRO1557		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYSASKLAAGV
			PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNRYSNPDIYNVFGTGTKVTVLGGGG
			GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFNSNYYMCWV
			RQAPGKGLEWIGCIYVGSHVNTYYANWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDT
			AVYYCATSGSSVLYFKFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS
			LRLSCAASGFSLSSYDMSWVRQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDN
			SKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSSGGGSGGGSE
			VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKCLEWVGCVFTGDG
			TTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYGMDLWG
			QGTLVTVSS
PRO1558 (MATCH4)			

[0289]

103	서열_1PRO1558	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENTYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYSASKLAAGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNRYSNPDIYNVFGTGTKVTVLGGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFNSNYYMCWVRQAPG KGLEWIGCIYVGSHVNTYYANWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAT SGSSVLYFKFWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSDVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQI ISSRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ CTYIDSNFGAFGCGTKLTVLGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVFSNN YLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGS YACSSADCYVFGTGTKVTVLG
104	서열_2PRO1558	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWV ARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSY DMSWVRQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAED TATYFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKCLEWVGCVFTGDGTTYYASWAKGRFTISRDNSKN TVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYGMDLWGQGTLVTVSS
실시예 3 의 구조체: 항 HER2xPDL1(크로스)xCD137xHSA		
PRO1778 (MATCH4)		
105	서열_1PRO1778	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKLTVLGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARI YPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMD YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISNRLAWYQ QKPGKAPKLLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYYGNDGN AFGCGTKVTVLGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPG KAPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDIDNVFGT GTKVTVLG
106	서열_2PRO1778	DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQIISSRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQCTYIDSNFGAFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSG

[0290]

			GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWV GCVFTGDGTTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYG MDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDM CWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFSFSANYYPCWVRQAPGKCLEWIGCIYGGSSDITYDANWTKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRAEDTAVYYCARSAWYSGWGGDLWGQGTLVTVSS
PRO1780 (MATCH4)			
107	서열_1PRO1780		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKLTVLGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARI YPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMD YWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSDVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQIISSRSAWYQ QKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQCTYIDSNFGA FGCGTKLTVLGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGK APKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDIDNVFGTG TKVTVLG
108	서열_2PRO1780		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISNRLAWYQQKPGKAPKLLIYSASTLASGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYYGNDGNAFGCGTKVTVLGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSANYYPCWVRQAPGKCLEWI GCIYGGSSDITYDANWTKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARSAWYSGW GGDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYD MCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFSFSSSYWICWVRQAPGKCLEWVGCVFTGDGTTYYASWAKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYGMDLWGQGTLVTVSS
PRO1992 (MATCH4)			
109	서열_1PRO1992		DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQIISSRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQCTYIDSNFGAFGTGTKLTVLGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWV GCVFTGDGTTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYG MDLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAW

[0291]

		YQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPY
		TFGCGTKVTVLGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPG
		KAPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITIDINVFGT
		GTKVTVLG
110	서열_2PRO1992	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSISNRLAWYQQKPGKAPKLLIYSASTLASGVPSR
		FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSTYYGNDGNAPGCGTKVTVLGGGGSGGGGS
		GGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSANYYPCWVRQAPGKCLEWI
		GCIYGGSSDITYDANWTKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARSAWYSGW
		GGDLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYD
		MCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADT
		AVYYCARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC
		AASGFTFTDYTMDWVRQAPGKCLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLY
		LQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSS
	PRO1993 (MATCH4) 및 PRO1993 변이체 (MATCH4)	
111	서열_1PRO1993	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG
		VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGCGTKVTVLGGGGSGGG
		GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPG
		KCLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA
		RNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSDVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQ
		ASQIISRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF
		ATYYCQCTYIDSNFGAFGTGTKLTVLGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQ
		ASQSISNRLAWYQQKPGKAPKLLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF
		ATYYCQSTYYGNDGNAFGCGTKVTVLG
112	서열_2PRO1993	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG
		VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITIDINVFGTGTKVTVLGGGGS
		GGGGSGGGGSGGGGSGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPP
		GKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC
		ARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC
		AASGFSFSANYYPCWVRQAPGKCLEWIGCIYGGSSDITYDANWTKGRFTISRDNSKN
		TVYLQMNSLRAEDTAVYYCARSAWYSGWGGDLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSEVQ
		LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWVGCVFTGDGTT
		YYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYGMDLWGQ

[0292]

		GTLVTVSS
113	서열_1PRO1993 변이체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGV
		PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGCGTKVTVLGGGGSGGGG
		SGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKCL
		EWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLG
		PSFYFDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSEVY
		SNNQLSWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY
		CAGGFSSSSDTAFGGGTKLTVLGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIS
		NRLAWYQQKPGKAPKLLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
		STYYGNDGNAFGCGTKVTVLG
114	서열_2PRO1993 변이체	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASGVP
		SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITIDINVFGTGTKVTVLGGGGSGGG
		GGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPPGKG
		LEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKD
		AYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFS
		FSANYYPCWVRQAPGKCLEWIGCIYGGSSDITYDANWTKGRFTISRDNSKNTVYLQM
		NSLRAEDTAVYYCARSAWYSGWGGDLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGG
		LVQPGGSLRLSCAASGFSLSSNAMGWVRQAPGKGLEYIGIISVGGFTYYASWAKGRFT
		ISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARDRHGGDSSGAFYLWGQGTLVTVSS
	실시예 4의 구조체: 항 HER2xPDL1(그룹)xHSA	
115	PRO1678 (scDb-scFv; scMATCH3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG
		VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITIDINVFGTGTKVTVLGGGGGS
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNG
		YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYW
		GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQD
		VNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATY
		YCQQHYTTPPTFGCGTKLTVLGGGGSGQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFS
		SGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLS
		SVTAADTAVYYCARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSVVMTQSPSSL
		SASVGDRVTITCQASQIISRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFSGSGSGT
		DFTLTISSLQPEDFATYYCQCTYIDSNFGAFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSG
		GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWVGCV

[0293]

		FTGDGTTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYG MDLWGQGTLVTVSS
116	PRO1679 (scDb-scFv, scMATCH3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKLTVLGGGGGSQV QLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVYAGSVDI TYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKDAYSDAFNLWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSIND YLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ AAYIITDIDNVFGTGTKVTVLGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSVVMTQSPSSL SASVGDRVTITCQASQIISSRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQCTYIDSNFGAFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWVGCV FTGDGTTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYG MDLWGQGTLVTVSS
117	PRO1680 (scDb-scFv, scMATCH3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAGYIITDIDNVFGTGTKVTVLGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQD VNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTFGCGTKLTVLGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFS SGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVYAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARKDAASDAFNLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSVVMTQSPSSL SASVGDRVTITCQASQIISSRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQCTYIDSNFGAFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWVGCV FTGDGTTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYG MDLWGQGTLVTVSS
118	PRO1681 (scDb-scFv, scMATCH3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKLTVLGGGGSQV

[0294]

		QLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSSGGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDI TYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKDAASDAFNLWGQG TLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSND YLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ AGYITDIDNVFGTGTKVTVLGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGSVVMTQSPSSL SASVGDRVTITCQASQIISSRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQCTYIDSNFGAFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKGLEWVGCV FTGDGTTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYG MDLWGQGTLVTVSS
	119	PRO1814 (scDb-scFv, scMATCH3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDIDNVFGTGTKVTVLGGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNS GGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQD VSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYYIYPYTFGTGTKVTVLGGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFS SGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGSIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCQSSESVYSNNQLSWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCAGGFSSSSDTAFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSNAMGWVRQAPGKGLEYIGII SVGGFTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARDRHGGDSSG AFYLWGQGTLVTVSS
	120	PRO1852 (scDb-scFv, scMATCH3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDIDNVFGTGTKVTVLGGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYTMDWVRQAPGKCLEWVADVNPNS GGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQD VSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY

[0295]

		YCQQYYIYPYTFGCGTKVTVLGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFS SGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCQSSESVYSNNQLSWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCAGGFSSSSDTAFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSNAMGWVRQAPGKGLEYIGII SVGGFTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARDRHGGDSSG AFYLWGQGTLVTVSS
121	PRO1853 (scDb-scFv, scMATCH3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAGYIITDIDNVFGTGTKVTVLGGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNS GGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQD VSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYYIYPYTFGTGTKVTVLGGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFS SGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARKDAASDAFNLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCQSSESVYSNNQLSWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCAGGFSSSSDTAFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSNAMGWVRQAPGKGLEYIGII SVGGFTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARDRHGGDSSG AFYLWGQGTLVTVSS
122	PRO1854 (scDb-scFv, scMATCH3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAGYIITDIDNVFGTGTKVTVLGGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKCLEWVADVNPNS GGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQD VSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYYIYPYTFGCGTKVTVLGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFS SGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARKDAASDAFNLWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCQSSESVYSNNQLSWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGS

[0296]

			GTDFTLTISSLQPEDFATYYCAGGFSSSSDTAFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGG SGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSNAMGWVRQAPGKGLEYIGII SVGGFTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARDRHGGDSSG AFYLWGQGTLVTVSS
PRO1543 변이체 (MATCH4)			
123	서열_1 PRO1543_변이체		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKLTVLGGGGSGG GGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK CLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC QSSESVYSNNQLSWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCAGGFSSSSDTAFGCGTKLTVLGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCQSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLG
124	서열_2 PRO1543_변이체		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDIDNVFGTGTKVTVLGGGGS GGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSISGYDMCWIRQPP GKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFSLSSYDMSWVRQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRAEDTATYFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSSGGGSGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSNAMGWVRQAPGKCLEYIGIISVGGFTYYASWA KGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARDRHGGDSSGAFYLWGQGTLVT VSS
PRO1895 (MATCH4): 파투주맙 ID dlS 캡핑 scFv $(G_4S)_2$ 23-13-A01-sc02 dlS_$(G_2S)_2$_28-21-D09-sc04 VL/33-03-G02-sc01 ala 스캔 23 scFv_28-21-D09-sc04_$(G_3S)_2$_23-13-A01-sc02 dlS VH			
125	서열_1 PRO1895		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGCGTKVTVLGGGGSGGG GGSGGGSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPG KCLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSDVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQ ASQIISRSAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF

[0297]



			ATYYCQCTYIDSNFGAFGCGTKLTVLGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQ SSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLG
126	서열_2PRO1895		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAAYIITDIDNVFGTGTKVTVLGGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSISSGYDMCWIRQPP GKGLEWIGCVYAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARKDAYSDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFSLSSYDMSWVRQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRAEDTATYFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSSGGGSGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSSYWICWVRQAPGKCLEWVGCVFTGDGTTYYA SWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTATYFCARPVSVYYYYGMDLWGQGTLV TVSS
PRO2366 (MATCH4): 파투주입 ID diS 컬필 scFv (G4S)2 19-04-A10-sc06_(G3S)2_28-21-D09-sc04 VL/33-03-G02 Q108A Y215A (G4S)_28-21-D09-SC04_(G3S)2_19-04-A10-sc06 VH			
127	서열_1PRO2366		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGCGTKVTVLGGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPG KCLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSAFELTQSPSSLSASVGDRVTITCQA SESINSRLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQGYGGSSTTFGCGTKLTVLGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSS QSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLG
128	서열_2PRO2366		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQAGYIITDIDNVFGTGTKVTVLGGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSISSGYDMCWIRQPP GKGLEWIGCVYAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARKDAASDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFSLSSYDMSWVRQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTV YLQMNSLRAEDTATYFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSSGGGSGGSGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYAMNWVRQAPGKCLEWIGHINAGDIAYYATW

[0298]

		AKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGAGGFSTGPFKLWGQGTLVTV SS
PRO2474 (MATCH4) (PRO2366 변이체_1): 퍼투주말 ID diS 컬펑 scFv $(G_4S)_2$ 33-03-G02 Q108A Y215A diS _$(G_2S)_2$_28-21-D09-sc04 VL/19-04-A10-sc06 $(G_4S)_2$ _28-21-D09-sc04 _$(G_3S)_2$_33-03-G02 Q108A Y215A diS VH		
129	사슬_1PRO2474	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGCGTKVTVLGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYTMDWVRQAPG KCLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQA SQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQAGYITIDINVFGCGTKVTVLGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQ SSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLG
130	사슬_2PRO2474	AFELTQSPSSLSASVGDRVTITCQASESINSRLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLTSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGYGGSSTTFGCGTKLTVLGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYAMNWVRQAPG KCLEWIGHINAGDIAYYATWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARG AGGFSTGPFKLWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFSLSSYDMSWVRQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYL QMNSLRAEDTATYFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSQVQLQESG PGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPPGKCLEWIGCVVAGSVDITYYASW AKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKDAASDAFNLWGQGTLVTVSS
PRO2475 (MATCH4) (PRO2366 변이체_2): 28-21-D09-sc04 $(G_4S)_2$ 19-04-A10-sc06_$(G_2S)_2$_33-03-G02 Q108A Y215A VL/ 퍼투주말 ID diS 컬펑 scFv$(G_4S)_2$ 33-03-G02 Q108A Y215A _$(G_3S)_2$_19-04-A10-sc06 VH		
131	사슬_1PRO2475	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLGGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYDMSWV RQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAT YFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSAFELTQSPSSLSASVGDRV

[0299]

		TITCQASESINSRLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQGYGGSSTTFGCGTKLTVLGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCQASQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQAGYIITDIDNVFGTGTKVTVLG
132	사슬 _2PRO2475	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPTFGCGTKVTVLGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPG KCLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKV SGFSFSSGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVYAGSVDITYYASWAKGRVTISVDSSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARKDAASDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYAMNWVRQAPGKCLEWIGHINAGDIAYYATW AKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGAGGFSTGPFKLWGQGTLVTV SS
PRO2476 (MATCH4) (PRO2366 변이체_3): 19-04-A10-sc06 (G_4S)$_2$ 퍼투주말 ID diS 캡핑_(G_2S)$_2$_33-03-G02 Q108A Y215A VL/ 28-21-D09-sc04_(G_4S)$_2$ _33-03-G02 Q108A Y215A _(G_3S)$_2$_ 퍼투주말 ID diS 캡핑 VH		
133	사슬_1PRO2476	AFELTQSPSSLSASVGDRVTITCQASESINSRLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLTSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGYGGSSTTFGCGTKLTVLGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYAMNWVRQAPG KCLEWIGHINAGDIAYYATWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARG AGGFSTGPFKLWGQGTLVTVSSGGGCSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYYIYPYTFGCGTKVTVLGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQAGYIITDIDNVFGTGTKVTVLG
134	사슬_2PRO2476	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLGGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYDMSWV RQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAT YFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLS

[0300]

		LTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVDITYYASWAKGRVTISVD SSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKDAASDAFNLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYTMDWVRQAPGKCLEWVADVNPNSG GSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQG TLVTVSS
PRO2477 (MATCH4) (PRO2366 변이체_4): 파투주맙 ID diS 캡핑 scFv (G_4S)$_2$ 33-03-G02 Q108A Y215A _(G_2S)$_2$_19-04-A10-sc06 VL/28-21-D09-sc04 (G_4S)$_2$ 19-04-A10-sc06_(G_3S)$_2$_33-03-G02 Q108A Y215A VH		
135	서열_1PRO2477	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGCGTKVTVLGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPG KCLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQA SQSINDYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQAGYIITDINVFGTGTKVTVLGGGSGGSAFELTQSPSSLSASVGDRVTITCQ ASESINSRLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQGYGGSSTTFGCGTKLTVLG
136	서열_2PRO2477	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQSSQSVFSNNYLAWFQQKPGQSPKRLIYSASTLAS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLGSYACSSADCYVFGTGTKVTVLGGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSSYDMSWV RQAPGKGLAWIGASYASGPTYYASWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAT YFCARGGWTGTSHSNIWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFSLSSYAMNWVRQAPGKCLEWIGHINAGDIAYYATWAKGRFTISRDNS KNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGAGGFSTGPFKLWGQGTLVTVSSGGGSGGGSQ VQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVSGFSFSSGYDMCWIRQPPGKGLEWIGCVVAGSVD ITYYASWAKGRVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARKDAASDAFNLWGQ GTLVTVSS

[0301] [표 7]

본 발명과 관련된 기타 서열들

서열 번호	설명	서열
IL23R 도메인 14-11-D07 sc03 (디미)		
137	$VH_{14\text{-}11\text{-}D07\ sc03}$	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDFNSNYYMCWVRQAPGKGLEWIGCIYVGS HVNTYYANWAKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCATSGSSVLYFKFW GQGTLVTVSS
138	$VL_{14\text{-}11\text{-}D07\ sc03}$	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASENIYSFLAWYQQKPGKAPKLLIYSASKLAAGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNRYSNPDFYNVFGTGTKVTVLG
링커		
139	링커	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
140	링커 서열 단위	GGGGS
141	링커 서열 일반식	(GmS)n, (식중 m은 2,3 및 4 로부터 선택되고, n은 2,3,4,5 및 6 으로부터 선택됨)
VH 및 VL 서열		
142	VH3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS*GFSFSAMYPC*WVRQAPGKGLEWIG*CIYGGSS DIYYDANWTK*GRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCA*RSAWYSGWGGDLW* GQGTLVTVSS
143	VH4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCKVS*GFSFSNSYWIC*WIRQPPGKGLEWIG*CTFYGSSD STYYANWAKG*RVTISVDSSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA*RHPSDAVYGYANNLW* GQGTLVTVSS
144	V 카파 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC*QASQSINWLA*WYQQKPGKAPKLLIY*KASTLASGV* PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC*QSSYGNYGD*FGTGTKVTVLG
V 람다 FR4 서열		
145	V 람다 생식계열 기반 FR4_Sk17	FGTGTKVTVLG
146	V 람다 생식계열 기반 FR4_Sk12	FGGGTKLTVLG
147	V 람다 생식계열 기반 FR4_1	FGGGTQLIILG
148	V 람다 생식계열 기반 FR4_2	FGEGTELTVLG
149	V 람다 생식계열 기반 FR4_3	FGSGTKVTVLG
150	V 람다 생식계열 기반 FR4_4	FGGGTQLTVLG

[0302]

151	V 림다 생식계열 기반 FR4_5	FGGGTQLTALG
152	V 림다 생식계열 기반 FR4_Sk12_G141C	FGCGTKLTVLG
항원		
153	CD137 UniProt ID NO: Q07011	MGNSCYNIVATLLLVLNFERTRSLQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGG QRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTK KGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGAS SVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

[0303]

[0304] 본 출원의 텍스트 전체에 걸쳐, 본 명세서의 텍스트(예컨대 표 1 ~ 6)와 서열 서열 목록 사이에 불일치가 있는 경우, 명세서의 텍스트가 우선한다.

[0305] 명확함을 구현하기 위해 별도의 구현예들의 내용에 기술된 본 발명의 임의의 특징들은 또한, 하나의 구현예와 조합하여 제공될 수 있다. 거꾸로 말하면, 간략함을 도모하기 위하여 하나의 구현예의 내용에 기술된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별도로 제공될 수 있거나 임의의 적합한 하위 조합을 통해 제공될 수 있다. 본 발명에 관한 구현예들의 모든 조합들은, 특히 본 발명에 포함되고, 마치 각각의 조합과 모든 조합들이 개별적으로나 명백하게 개시되어 있는 것처럼 본원에 개시되어 있다. 더욱이 다양한 구현예 및 이를 이루는 요소의 모든 하위 조합도 또한 본 발명에 의해 특별히 포함되고, 마치 각각의 하위 조합과 모든 하위 조합이 개별적으로나 명백하게 개시되어 있는 것처럼 본원에 개시되어 있다.

[0306] 본 발명은 본원에 기술된 특정 구현예들이 이루는 범위에 제한되지 않을 것이다. 실제로 본원에 기술된 변형 이외의 본 발명의 다양한 변형은 전술된 발명의 설명을 통해 당 업자들에게 명료해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 특허 청구의 범위 안에 속하도록 의도된다.

[0307] 본원에 인용된 모든 특허, 특허출원, 간행물, 시험 방법, 문헌 및 기타 자료들은 각각의 특허법하에서 허용될 수 있는 정도로 본원에 참조로 인용되어 있다.

[0308] 하기 실시예들은 전술된 본 발명을 설명하는 것이지, 본 발명의 범위를 어떤 방식으로든 제한하고자 하는 것은 아니다. 당 업자에게 공지되어 있는, 보통 말하는 그런 시험 모델로서 기타의 것도 또한 청구된 발명의 유리한 효과를 확정할 수 있다.

[0309] **실시예 1: 저친화성 항 PD-L1 분자의 제조 및 시험**

[0310] **본 프로젝트의 목표**

[0311] 본 프로젝트의 목표는 PD-L1 및 PD-1간 상호작용을 중화하는 저친화성 항 PD-L1 항체 단편을 동정하는 것이다.

궁극적으로 이 도메인은, 종양 세포상에서 PD-L1과 공동발현된 선택 종양 연관 항원(TAA)에 대한 고친화성 도메인과 함께 다중 특이적 분자로 합하여지고, 이러한 암 세포상 PD-L1이 특이적으로 표적화 및 중화되는 것이 허용될 것이다. 2개의 프로젝트에 대응하는 장기 작용 분자 군 2개를 디자인하였다. 각각의 분자군은 주로 특이성 수(3 또는 4)뿐 아니라, 이의 포맷에 차이를 보인다. 분자군 둘 다는 Her2 도메인(TAA), 저친화성 PD-L1 도메인 및 인간 혈청 알부민 결합 도메인(반감기 연장용)을 함유하지만, 하나의 군은 T 세포 활성화를 촉발하기 위해 항 CD3ε 결합 도메인을 추가로 함유한다. 이 실시예는, 저친화성 도메인뿐 아니라, 이 프로젝트에서 디자인된 다중 특이적 분자의 제조 및 특성규명을 기재하고 있다.

[0312] **scFv 디자인 및 제조**

[0313] PD-L1 및 PD-1간 상호작용을 중화하는 저친화성 PD-L1 항체를 제조하기 위해, 사전에 동정한 고친화성 중화 항 PD-L1 도메인(클론 33-03-G02)의 CDR 영역에 단일 알라닌 치환을 도입하였다. 제1 단계로서, 고친화성 도메인의 CDR3 영역을 이루는 각각의 아미노산(최고 아미노산 가변성)을 알라닌으로 돌연변이시켜, 21개의 돌연변이체를 만들었다. 원래 도메인과는 비교되게, PD-L1에 대한 친화성은 3개의 단일 돌연변이체의 경우 100배 초과하도록 감소하였다. 그러므로 단일 돌연변이를 합하여 2개의 이중 돌연변이체를 만들었다. 이와 아울러 CDR1 영역 및 CDR2 영역의 가장 가변적인 잔기의 추가 단일 돌연변이체 9개뿐 아니라, 모 도메인의 친화성을 단지 약간만 감소시켰지만, 노출된 잔기에 해당할 가능성이 있는, CD3 영역의 기타 단일 돌연변이들의 조합을 함유하는 돌연변이체 2개를 디자인하였다. 또한 예측되는 노출 잔기의 3회 이하의 알라닌 치환을 포함하는 돌연변이체 3개를 추가로 발현시켰다. 100배 ~ 6,500배 감소한 친화성을 보이는 가장 흥미로운 분자 5개를 대상으로 하여 얻어진 데이터를 이하에 제시하였다.

[0314] 방법:

[0315] *scFv 제조*

[0316] 밤사이의 소규모 유도 발현에 의해 단백질의 불용성 봉입체로서의 이종 발현을 이.콜라이내에서 수행하였다(이하 표 8에 명시된 바 참조). 봉입체를, 균질화한 세포 펠릿으로부터 원심분리 프로토콜(세포 파편 및 기타 숙주 세포 불순물을 제거하기 위한 수회의 세척 단계 포함)에 의해 단리하였다. 정제된 봉입체를 변성 완충제중에 용해시키고, 밀리그램 양만큼의 원산 폴딩 단량체 scFv를 생성하였던 확대축소가능 리폴딩 프로토콜(scalable refolding protocol)에 의해 scFv를 리폴딩시켰다. 이 시점에서, 표준화한 프로토콜을 사용하여 scFv를 정제하였다. 리폴딩후의 생성물을 친화성크로마토그래피에 의해 포착하여, 정제 scFv를 수득하였다. 표 8은 scFv 분자의 제작을 요약한 것이다. CHO-S 세포에서 CHOgro 일시적 형질감염 키트(Mirus)를 사용하여 포유동물 구조체 발현을 수행하였다(표 8 참조). 37℃에서 5일 ~ 7일간 발현시킨 후(세포 생존율 < 70%) 원심분리에 의해 배양액을 수집하였으며, 단백질 L 친화성크로마토그래피에 의해 투명한 배양 상청액으로부터 단백질을 정제하고 나서, 필요에 따라 크기별 배제 `크로마토그래피에 의한 마무리 단계(polishing step)를 수행하였다. 제작된 재료의 품질 제어를 위해, 표준적 분석 방법, 예컨대 SE-HPLC, UV280 및 SDS-PAGE를 이용하였다.

[0317] *동결-해동 안정성 연구*

[0318] 효능이 가장 뛰어난 scFv 분자의 동결-해동(F/T) 주기와 관련된 양립가능성(콜로이드 안정성)을 평가하였다. F/T 안정성 평가를 위해, 동일한 분석 방법(SE-HPLC, 280 nm에서의 UV 흡광도) 및 보관 안정성 연구에 관한 매개변수를 적용하여, 다수회 F/T 주기에 걸친 분자의 품질을 모니터하였다. 전용 동결-해동 연구가 수행되지 않음에 따라, 보관 안정성 연구의 -80℃시료(F/T 주기 사이에 7일 이하동안 보관)로부터 동결-해동 데이터(28일에 걸쳐 획득)를 추출하였다.

[0319] *시차주사형광도측정법(DSF)*

[0320] 형광 염료 SYPRO®오렌지를 사용하는 시차주사형광도측정법에 의해 scFv 구조체의 열 언폴딩 과도기의 중간점을 확정하였다. 최종 농도 5배의 SYPRO® 오렌지를 함유하는 최종 완충제(50 mM NaCiP, 150 mM NaCl, pH6.4)(총 부피 100 μl)중 최종 단백질 농도 50 μg/mL가 되도록 시료를 준비하였다. 준비한 시료 25 마이크로리터만큼을, 백색 벽으로 둘러싸인 AB 유전자 PCR 평판에 3회 첨가하였다. 온도순환기로서 사용되는 qPCR 기계에서 검정을 수행하였으며, 소프트웨어상 사용자지정염료교정루틴을 이용하여 형광 발광을 검출하였다. 시험 시료를 담고있는 PCR 평판을 대상으로 그 온도를 25℃에서 96℃로 상승시켰다(1℃씩 상승시켰으며, 온도를 상승시킬 때마다 이후 30초간의 휴지기를 둠). 총 검정시간은 약 2시간이었다. 산술적2차도함수법을 이용하는 소프트웨어 GraphPad Prism으로 Tm을 추산하여, 곡선의 변곡점을 추정하였다. 보고된 Tm은 3회 측정의 평균치이다.

[0321] [표 8]

클론(클론 ID 33-03-G02) 기반 scFv 도메인의 제조

PRO ID	돌연변이 (AHO 번호매김)	발현량 (mg/L)	SE-HPLC 순도, SiM (% mc)	10 mg/mL 농축후 SE-HPLC 순도(% mc)	SDS-PAGE 순도	DSF 분석 열역학 안정성(Tm)	DSF 분석 열역학 안정성 (T 개시)	동결/해동 안정성 (4 주기)
PRO1075	VL-Q108A	4.2 (이.콜라이)	97	93.2	> 95 %	76.9	71.0	<1 %
PRO1076	VL-G109A	13.2 (이.콜라이)	97	95.8	> 95 %	76.3	71.0	<1 %
PRO1089	VH-Y112A	8.4 (이.콜라이)	99	99.1	> 95 %	79.6	74.0	<1 %
PRO1434	VL-Q108A/G109A	8.2 (CHO)	100	99.6	> 95 %	73.0	66.3	<1 %
PRO1494	VL-Q108A/VH-Y112A	17 (CHO)	99	99.3	> 95 %	75.2	68.0	<1 %

[0322]

[0323] **SPR에 의한 PD-L1에 대한 친화성 분석**

[0324] 방법:

[0325] PD-L1에 대한 친화성을, Biacore T200 디바이스(GE Healthcare)를 사용하는 표면플라스몬공명법(SPR) 측정에 의해 확정하였다. 모든 측정은 25℃에서 수행하였다. 이 실험에서, Human Antibody Capture 키트(GE Healthcare, cat. BR-1008-39)를 사용하여 Fc 태깅 인간 PD-L1 세포외 도메인(ECD, SinoBiological, cat. 10084-H02H)을 포착하였다. 피분석물의 매회 주입 주기 이후, 항 인간 Fc 특이 IgG를 재생하였으며, 새 항원을 포착하였다. 친화성 확정을 위해, 용량반응 다회주기역학검정법을 이용하여 scFv를 피분석물로서 주입하였는데, 이때의 피분석물 농도는 전개 완충제(10 mM HEPES, 150 mM NaCl 및 0.05% Tween 20, pH 7.4)중에 희석하여 6.86 nM ~ 5000 nM였다(3배수 희석 단계). 결합 시간 및 해리 시간을 각각 300초 및 720초로 설정하였다. 1대1 랑뮈르 결합 모델(Langmuir binding model)을 이용하는 Biacore 분석 소프트웨어(BIAevaluation, GE Healthcare)로 겉보기 해리속도 상수(k_d) 및 겉보기 결합속도 상수(k_a)와, 겉보기 해리평형상수(K_D)를 추산하였으며, Chi2 및 U-값을 기반으로 곡선 피팅 품질에 대한 척도인 피트(fit)의 품질을 모니터링하였다. 속도 측정에 더하여, 농도 대비 평형상태일 때의 반응에 대한 플롯을 피팅함으로써 K_D 값을 수득하였다(정상상태 친화성 측정).

[0326] 결과:

[0327] 표 9에 보인 바와 같이, 시험된 인간화 scFv와 인간 PD-L1의 결합을 확인하였다. PRO1434의 PD-L1에 대한 친화성은, 모 scFv PRO830의 PD-L1에 대한 친화성에 비해 6,500배 감소하였다.

[0328] [표 9]

돌론(클론 ID 33-03-G02) 기반 scFv 의 hPD-L1 에 대한 친화성 요약

		인간 PD-L1 에 대한 친화성			
		역학 분석		정상상태분석	
PRO ID	돌연변이 (AHO 번호매김)	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	KD (M)	KD (M)
PRO830	NA	1.78E+06	1.39E-04	7.81E-11	ND
PRO1075	VL-Q108A	1.67E+06	2.05E-02	1.22E-08	ND
PRO1076	VL-G109A	1.80E+06	1.35E-02	7.52E-09	ND
PRO1089	VH-Y112A	1.99E+06	3.28E-02	1.65E-08	ND
PRO1434	VL-Q108A/G109A	1.09E+06	0.5346	4.92E-07	4.87E-07
PRO1494	VL-Q108A/VH-Y112A		ND		

NA: 적용 불가
ND: 미확정

[0329]

[0330] **FC에 의한 PD-L1 발현 세포와의 결합 분석**

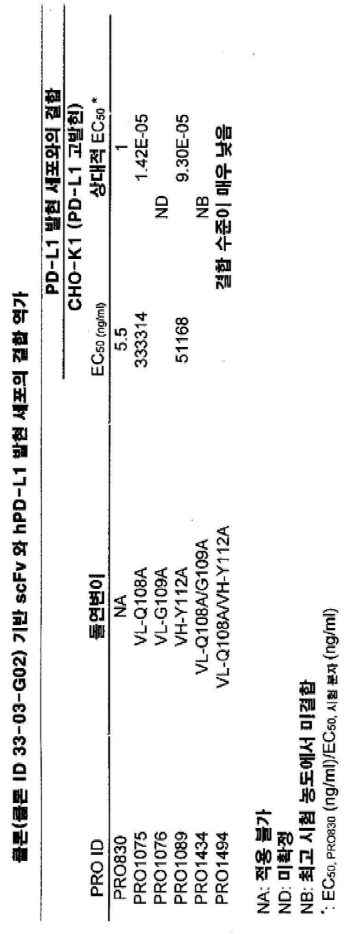
[0331] 방법:

[0332] CHO-K1(PD-L1을 발현하지 않는 대조군 세포) 및 PD-L1 발현 수준이 높은 CHO-PD-L1(Amsbio)을 수득하여, 세포 수를 확정하였다. 세포 현탁액을 400xg에서 5분 동안 원심분리한 다음, PBS-EB(1x DPBS, 2% BCS H.I., 2 mM EDTA)에 희석한 세포 현탁액 100 μl(10,000개 세포)를 미결합 평판의 지정 웰에 첨가하였다. 3회의 PBS-EB 세정 단계를 거친 후, 세포를 원심분리하고 나서, 세척 완충제를 흡인하였다. 그 다음, 시험될 일련의 시료 희석물 100 μl뿐 아니라, 양성 대조군을 이 평판에 직접 첨가하였다. 양성 대조군 시료(PRO830, 33-03-G02)을 농도 3500 ng/ml ~ 0.22 ng/ml로 PBS-EB에 희석하였으며, 그 결과 시료 희석 농도 1000 μg/ml ~ 0.064 μg/ml가 되도록 만들었다. 4℃에서 1시간 동안 항온처리한 다음, PBS-EB 100 μl를 사용하여 평판을 3회 세척하였다. 세포 펠릿을 100 μl 단백질 L-APC로 재현탁하였으며(농도 2 μg/ml), 4℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 그 다음, PBS-EB 100 μl를 사용하여 세포를 다시 3회 세척하였다. 세포 펠릿을 PBS-EB 50 μl로 재현탁한 다음, NovoCyte 2060 유세포분석 디바이스로 분석하였다. 각각의 시료에 대해 5,000회 이벤트(event)에 대한 APC 형광도 세기를 기록하였으며, 형광도 세기의 기하학적 평균 MFI를 추산하였다. 항체 결합(블랭크 및 CHO-K1 세포와의 결합)에 대해 데이터를 교정하였다.

[0333] 결과:

[0334] 전술된 바와 같은 유세포분석법을 이용하여 PD-L1 발현 세포가 결합할 때의 역가를 평가하였다. 시험될 각각의 분자뿐 아니라 참조기준인 PRO830의 일련의 희석물을 평판에 첨가하였다. 각각의 평판상에서의 개별 IC_{50}값들을, 각각의 평판에 걸쳐 획득한 참조기준 분자 PRO830(고친화성 PD-L1 도메인)의 IC_{50}에 대해 보정하였다(상대적 EC_{50}: EC_{50}, PRO830/IC_{50}, 시험 scFv). 역가를 표 10에 요약하였는데, 이 표 10은 PRO1434 및 PRO1494가 가장 약하게 결합함을 보여준다. PRO1434 및 PRO1494에 대해 수득한 용량 반응 곡선을 도 1에 제시하였다.

[0335] [표 10]



클론(클론 ID 33-03-G02) 기반 scFv 와 hPD-L1 발현 세포의 결합 역가

		PD-L1 발현 세포와의 결합	
		CHO-K1 (PD-L1 고발현)	
PRO ID	돌연변이	EC_{50} (ng/ml)	상대적 EC_{50} *
PRO830	NA	5.5	1
PRO1075	VL-Q108A	333314	1.42E-05
PRO1076	VL-G109A		ND
PRO1089	VH-Y112A	51168	9.30E-05
PRO1434	VL-Q108A/G109A		NB
PRO1494	VL-Q108A/VH-Y112A		결합 수준이 매우 낮음

NA: 적용 불가
ND: 미확정
NB: 최고 시험 농도에서 미결합
*: $EC_{50,\ PRO830}$ (ng/ml)/$EC_{50,\ 시험\ 물질}$ (ng/ml)

[0336]

[0337] **NFAT 리포터 유전자 검정에 의한 PD-L1/PD-1 중화 분석**

[0338] 방법:

[0339] PD-L1 및 PD-1과 같은 상호작용 분자 둘 다가 세포 표면에 발현될 때 scFv가 PD-L1/PD-1 상호작용을 중화하는 능력을, CHO/PD-L1/TCR(T 세포 수용체) 활성인자 및 Jurkat/PD-1 세포를 사용하여 시험하였다. 이 검정에서, PD-L1 및 TCR 활성인자를 안정적으로 발현하는 CHO 세포는 PD-1을 안정적으로 발현하는 Jurkat T 세포와 함께 항온처리되었으며, T 세포 활성화를 모니터링하기 위한 리포터 유전자로서 NFAT 반응 요소의 제어하에 있는 반딧불이 루시퍼라아제를 사용하였다. CHO 세포상 TCR 활성인자와 Jurkat T 세포가 결합할 때, TCR 신호전달은 반딧불이 루시퍼라아제의 NFAT 유도 발현을 촉발하였다. 그러나 PD-L1 및 PD-1간 상호작용은 이러한 TCR 신호전달을 음으로 조절하였으므로, 반딧불이 루시퍼라아제 발현을 축소하였다. 따라서, 이 시스템에서의 PD-L1/PD-1 상호작용의 차단은 루시퍼라아제 활성을 복구하였다.

[0340] 세포 배양 배지(DMEM/F12, 10% FCS) 100 μl중 35,000개 CHO/PDL1/TCR 활성인자 세포를 백색 세포 배양 평판의 내부 웰들에 첨가한 후, 37℃에서 16시간 ~ 20시간 동안 항온처리하였다(5% CO_2). 다음날, 각각의 웰로부터 세포 배양 배지를 제거한 후, 시험될 각각의 분자의 2배 농축한 일련의 희석물들 50 μl씩(최종 농도 162 μg/ml ~ 0.025 μg/ml)과, 참조기준 분자 아벨루맙(최종 농도 3,000 ng/ml ~ 0.46 ng/ml)을 첨가하였다. 그 다음, 검정 완충제(10% FCS 포함 RPMI1640) 중 400,000개 세포/ml로 희석한 효과기 Jurkat 세포 50 μl를 각각의 웰에 첨가한 다음, 평판을 37℃및 5% CO_2에서 6시간 동안 항온처리하였다. 마지막으로, 제조자의 프로토콜에 따라 제조한 루시퍼라아제 기질(BPS Bioscience) 50 μL를 각각의 웰에 첨가한 후, 평판을 30분 동안 어두운 환경에서 항온처리하였으며, Flexstation III 다중모드 미세평판 판독기를 사용하여 발광도를 측정하였다.

[0341] 결과:

[0342] 전술된 바와 같은 세포 기반 리포터 유전자 검정에서 PD-L1과 PD-1의 결합을 중화하는 역가를 평가하였다. 시험

될 각각의 분자와 참조기준인 아벨루맙의 일련의 희석물을 평판들에 첨가하였다. 각각의 평판에서의 개별 IC_{50}값을, 각각의 평판에 걸쳐 획득한 참조기준 분자 아벨루맙(고친화성 PD-L1 도메인)의 IC_{50}에 대해 보정하였다(상대적 IC_{50}: IC_{50}, 아벨루맙/IC_{50}, 시험 scFv). 역가를 표 11에 요약하였는데, 이 표 11은 PRO1434 및 PRO1494가 가장 낮은 역가를 보였음을 보여준다. PRO1434 및 PRO1494에 대해 수득한 적정 곡선(titration curve)을 도 2에 제시하였다.

[0343] [표 11]

리포터 유전자 검정에서 클론(클론 ID 33-03-G02) 기반 scFv 의 PD-L1/PD-1 상호작용 중화 역가

		NF-AT 역가 검정에서 PD-L1 중화	
PRO ID	돌연변이	IC_{50} (ng/ml)	상대적 IC_{50}*
PRO830	NA	20.36	1
PRO1075	VL-Q108A	827.7	0.021
PRO1076	VL-G109A	ND	
PRO1089	VH-Y112A	1284	0.013
PRO1434	VL-Q108A/G109A	역가가 매우 작음	
PRO1494	VL-Q108A/VH-Y112A	36761	5.89E-04

NA: 적용 불가
ND: 미확정
*: IC_{50}, 아벨루맙 (ng/ml)/IC_{50}, 시험 분자 (ng/ml)

[0344]

[0345] **보관 안정성 연구**

[0346] 방법:

[0347] 인간화 scFv를 대상으로 안정성 연구, 예컨대 4주간의 안정성 연구를 수행하였는데, 이때 scFv를 수성 완충제(최종 완충제, 50 mM NaCiP, 150 mM NaCl, pH 6.4)중에 제제화하였으며(10 mg/ml), -80℃, 4℃ 및 40℃에서 4주간 보관하여 두었다. 단백질 농도는 최소한 280 nm에서의 UV 흡광도 측정으로 측정하였으며, 1주일 후, 2주일 후, 그리고 각각의 연구 막바지에 SE-HPLC 피크 면적을 통합하여 제제중 단량체 및 올리고머의 분율을 평가하였다. 매개변수, 예컨대 단량체 함량%, 단량체 감소%, 함량 및 함량 감소%를 경시적으로 기록하였다.

[0348] 결과:

[0349] 표 12 및 표 13은 4℃ 및 40℃에서의 연구 당일, 7일차, 14일차 및 종점 측정(28일차)으로 얻어진 결과들을 비교하는 것이다. 4℃에서 PRO1075 및 PRO1076을 제외한 모든 분자는 28일에 걸친 단량체 함량 감소%를 10% 미만으로 보였다. 40℃에서는 28일차에 단지 2개의 분자만이 85%를 초과하는 단량체 함량을 보였다(PRO1434(86%) 및 PRO1494(90%)).

[0350] **실시예 2: HER2(TAA의 일례), PD-L1 및 CD3(면역세포 항원의 예)을 표적화하는 다중 특이적 구조체의 제조 및 시험**

[0351] 이 접근법은 HER2 발현 악성 종양을 표적화하는 차세대 다중 특이적 면역항암 프로그램을 지향하는 것이다. HER2는 몇몇 유형의 암에서 임상상 확증된 표적으로서, 충족되지 못한 의학적 요구를 가지고 있으며, 가장 흔하게는 유방암과 위암에서 발견된다. 하지만, HER2를 (과)발현하는 종양의 스펙트럼은 훨씬 더 넓지만, (메커니즘상의 이유로) 트라스투주맙과 같은 종래 항체에 대해서는 이용 불가능하며, HER2 발현 종양의 T 세포 유도 용해를 효과적으로 매개할뿐 아니라, 이와 동시에 면역억제 PD-L1 신호전달을 동시 차단함으로써 종양 면역 탈출을 회피하도록 디자인된 본 접근법에는 순응한다. 아마도 종양 조직에 대한 작용에 있어 동시 작용 메커니즘을 보일 가능성이 있는 첨가제 2개의 국소적 제한은, 본 접근법에 따른 화합물에 표준 항 HER2 치료에 1차적으로든 2차적으로든 반응을 보이기 어렵던 HER2 발현 종양에서조차 예상되는 임상 효능과 함께 실질적으로 확대된 효능 프로필을 제공할 것으로 예측된다. 본 접근법은 i) 아벨루맙/Bavencio®보다 적어도 강력하면서, 더욱 선택적인 PD-1/PD-L1 상호작용 차단을 유도하였을 것이다. 특히 본 접근법에 따른 화합물은 HER2/PD-L1 공동발현 표적 세포상에서 PD-1과 PD-L1의 결합을 효율적으로 차단하였을 것인 반면 Her2 미발현 세포상에서의 PD-1/PD-L1 상호작용 차단은, 아벨루맙/Bavencio®에 의한 경우보다 훨씬 덜 강력해야 할 것인데, ii) 트라스투주맙/Herceptin®, 아벨루맙/Bavencio® 및 이 둘의 조합과 비교하였을 때, HER2/PD-L1 공동발현 세포의 말초혈액단핵구에 의한 용해로서, 적어도 강력하며 더 선택적인 용해를 유도하였을 것이다. 더욱 구체적으로

본 접근법에 따른 화합물은 HER2 및 PD-L1 공동발현 세포를 강력하게 용해해야 하는 한편, PD-L1 발현 세포의 용해는 일어나지 않아야 한다.

[0352] **트리바디, DVD-트리바디 및 MATCH-4 분자의 디자인 및 제조**

[0353] 본 접근법에서 디자인된, 상이한 포맷들(트리바디, DVD-트리바디 및 MATCH-4)에 관한 설명은 도 3에 제시되어 있다. 분자 모두의 제조에 관한 데이터는 표 14에 상세히 제시되어 있는데, 이 표 14는 제조된 상이한 분자의 도메인 조성과 분자내 이의 위치선정에 관한 설명을 보여준다. 상이한 도메인에 대한 표적들은 이하와 같다: Her2; 클론 14-11-D07: IL23R; 클론 23-13-A01: 인간/마우스 SA; 클론 28-21-D09: CD3e; 클론 33-02-G02 및 이의 돌연변이체: PD-L1.

[0354] [표 12]

scFv 의 클론(클론 ID 33-03-G02) 기반 scFv 단편의 4 주간 안정성 연구(4°C)

PRO ID	돌연변이	스트레스 안정성(% mc, 4°C)			
		당일	7 일차	14 일차	28 일차
PRO1075	VL-Q108A	93.2	76.3	76.1	74.0
PRO1076	VL-G109A	95.8	81.7	78.4	77.1
PRO1089	VH-Y112A	99.1	98.0	97.6	96.5
PRO1434	VL-Q108A/G109A	99.6	98.9	98.2	96.7
PRO1494	VL-Q108A/VH-Y112A	99.3	98.9	98.8	98.1

[0355]

[0356] [표 13]

scFv 의 4 주간 안정성 연구(40°C)

PRO ID	돌연변이	스트레스 안정성(% mc, 4°C)			
		당일	7 일차	14 일차	28 일차
PRO1075	VL-Q108A	93.2	80.0	80.1	78.8
PRO1076	VL-G109A	95.8	81.9	81.7	81.4
PRO1089	VH-Y112A	99.4	91.7	88.0	84.5
PRO1434	VL-Q108A/G109A	99.6	87.1	86.6	86.0
PRO1494	VL-Q108A/VH-Y112A	99.3	96.4	93.8	90.1

[0357]

[0358] [표 14]

본 발명에 따른 다중 특이적 분자의 조성

PRO ID	포맷	도메인 1	특이성 1	도메인 2	특이성 2	도메인 3	특이성 3	도메인 4	특이성 4
PRO1454	트리바디	트리스루주맙	Her2	28-21-D09 sc04	CD3	33-03-G02, VL-G109A	PD-L1	NA	NA
PRO1455	트리바디	14-11-D07-sc03	IL23R	28-21-D09 sc04	CD3	33-03-G02, VL-G109A	PD-L1	NA	NA
PRO1456	트리바디	트리스루주맙	Her2	28-21-D09 sc04	CD3	14-11-D07-sc03	IL23R	NA	NA
PRO1497	트리바디	트리스루주맙	Her2	28-21-D09 sc04	CD3	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1	NA	NA
PRO1498	트리바디	14-11-D07-sc03	IL23R	28-21-D09 sc04	CD3	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1	NA	NA
PRO1543	MATCH-4	트리스루주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	23-13-A01-sc02, VL-G141C/VH-G51C*	HSA	28-21-D09 sc04	CD3	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1
PRO1543 변이체	MATCH-4	트리스루주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	19-01-H04-sc03	HSA	28-21-D09 sc04	CD3	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1
PRO1544	MATCH-4	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1	23-13-A01-sc02, VL-G141C/VH-G51C*	HSA	28-21-D09 sc04	CD3	트라스루주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2
PRO1545	MATCH-4	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1	23-13-A01-sc02, VL-G141C/VH-G51C*	HSA	28-21-D09 sc04	CD3	14-11-D07-sc03	IL23R
PRO1546	MATCH-4	14-11-D07-sc03	IL23R	23-13-A01-sc02, VL-G141C/VH-G51C*	HSA	28-21-D09 sc04	CD3	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1
PRO1547	DVD-트리바디	트리스루주맙	Her2	23-13-A01-sc02	HSA	28-21-D09 sc04	CD3	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1
PRO1548	DVD-트리바디	트리스루주맙	Her2	23-13-A01-sc02	HSA	28-21-D09 sc04	CD3	14-11-D07-sc03	IL23R
PRO1557	MATCH-4	트리스루주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	23-13-A01-sc02, VL-G141C/VH-G51C*	HSA	28-21-D09 sc04	CD3	14-11-D07-sc03	IL23R

[0359]

PRO1558	MATCH-4	14-11-D07-sc03	IL23R	23-13-A01-sc02, VL-G141C/VH-G51C*	HSA	28-21-D09 scO4	CD3	트리스특주형, VL-G141C/VH-G51C*	Her2
PRO1895	MATCH4	피투주형, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	23-13-A01-sc02, VL-G141C/VH-G51C*	HSA	28-21-D09-sc04	CD3	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A** (PRO1434)	PD-L1
PRO2366	MATCH4	피투주형, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	19-04-A10-sc06, VL-G141C/VH-G51C*	HSA	28-21-D09-sc04	CD3	33-03-G02, VL-Q108A, VL-Y215A** (PRO1494)	PD-L1

*VL/VH 도메인간 이황화 결합,
**돌연변이, A. Honegger에 따른 번호매김

[0360]

[0361] 방법:

[0362] CHOgro 일시 형질감염 키트(Mirus)를 사용하여, CHO-S 세포에서 트리바디, DVD-트리바디 및 MATCH-4 구조체의 발현을 수행하였다. 5일 ~ 7일간의 발현후(세포 생존율 < 70%) 배양액을 원심분리로 수집하고 나서, 투명한 배양 상청액으로부터 단백질 L 친화성크로마토그래피에 의해 단백질을 정제하고 나서, 필요에 따라 크기별배제크로마토그래피에 의한 마무리 단계를 수행하였다. 제작된 재료의 품질 제어를 위해, 표준적 분석 방법, 예컨대 SE-HPLC, UV280 및 SDS-PAGE를 이용하였다.

[0363] **SPR에 의한, 인간 PD-L1, IL-23R, Her2, CD3ε과, 인간 및 마우스 혈청 알부민(SA)에 대한 친화성 분석**

[0364] 방법:

[0365] 전술된 바와 같이, Biacore T200 디바이스(GE Healthcare)를 사용하여 표면플라스몬공명(SPR) 측정법에 의해 PD-L1에 대한 친화성을 확정하였다. 1대1 랑뮈르 결합 모델을 이용하는 Biacore 분석 소프트웨어(BIAevaluation, GE Healthcare)로 겉보기 해리속도 상수(k_d) 및 겉보기 결합속도 상수(k_a)와, 겉보기 해리평형상수(K_D)를 추산하였다. Chi2 및 U-값을 기반으로 피트의 품질을 모니터링하였다. 속도 측정에 더하여, 농도 대비 평형상태일 때의 반응에 대한 플롯을 피팅함으로써 K_D 값을 수득하였다(정상상태 친화성 측정).

[0366] 재조합 인간 CD3ε ECD(SinoBiological, cat. 10977-H08H), 재조합 인간 IL-23R(Trenzyme 주문 제작) 및 재조합 인간 Her2 ECD(SinoBiological, cat. 10004-HCCH)에 대한 다중 특이적 구조체의 결합 친화성을, Biacore T200 장치를 사용하는 SPR에 의해 측정하였다. 모든 측정은 25℃에서 수행하였다. 상이한 단백질들을 센서칩(CM5 센서칩, GE healthcare)상에 아민 커플링을 통해 부동화하여, 부동화 수준 약 100 반응 단위(RU)에 도달하도록 만들었다. 전개 완충제중 다중 특이적 분자의 일련의 희석물(0.35 nM ~ 90 nM)(2배 희석 단계)을 유동 세포에 유량 30 μl/분 ~ 50 μl/분으로 5분 ~ 7분 동안 주입하였다. CM5칩상 CD3ε IL-23R 및 Her2로부터의 다중 특이적 구조체 해리가 12분 동안 진행되도록 허용하였다. 매 주입 주기 이후, 10 mM 글리신 HCl(pH 2)을 1회 주입하여 표면을 재생하였다. 수득한 결합 곡선을 이중 참조(double-referencing)(빈 기준 채널 및 제로 피분석물 주입)하였으며, kd, ka 및 K_D 값들을, 1대1 랑뮈르 결합 모델을 이용하는 Biacore 분석 소프트웨어(BIAevaluation, GE Healthcare)로 추산하였고, Chi2 및 U-값을 기반으로 피트의 품질을 모니터링하였다. 1대1

랑뮈르 결합 모델을 이용하는 피트는 CD3ε에 대한 차선의 곡선 피팅 품질을 보였으므로, 2상 반응 모델(two-state reaction model)을 이용하여 K_D를 추가로 추산하였다. 이 모델은, 피분석물 대 부동화 리간드의 1:1 결합 후 복합체를 안정화하는 입체 변화가 일어남을 설명한다.

[0367] 인간 혈청 알부민(HSA) 및 마우스 혈청 알부민(MSA)에 대한 분자의 친화성을 Biacore T200 디바이스(GE Healthcare)를 사용하는 SPR 측정법으로 확정하였다. 아민 커플링 화학물질을 이용하여 CM5 센서칩(GE Healthcare)에 SA를 직접 커플링하였다. 재생 스카우팅(regeneration scouting) 및 표면 성능 시험을 수행하여 최고의 검정 조건을 파악한 다음, 농도 0.7 nM ~ 180 nM일 때의 관심 분자의 용량 반응을 시험하였다. PBS-Tween 완충제(pH 5.5)중에서 검정을 진행하였다. 결합 시간과 해리 시간을 각각 180초와 720초로 설정하였다. 얻어진 결합 곡선을 이중 참조(빈 참조기준 채널 및 제조 피분석물 주입)하였으며, 1대1 랑뮈르 결합 모델과 BiaEvaluation 소프트웨어(GE Healthcare)를 이용하여 피팅하였다. 수집한 역학 매개변수를 이용하여 겉보기 해리 평형 상수(K_D)를 추산하였다.

[0368] 결과:

[0369] 표 15 및 표 16에 보인 바와 같이, 모든 시험 분자와 CD3ε 인간 및 마우스 혈청 알부민의 결합은 유사하였으며, 항 IL23R 도메인을 함유하는 분자들은 거의 동일한 IL23R에의 친화성을 보였다. 저친화성 도메인의 SPR에 의한 친화성 확정은, 분자 친화성에 대응하는 농도 범위를 포괄하기 위해 주입되었던 단백질의 양이 많은 관계로 매우 어렵다. 그러므로 PD-L1에 대한 친화성으로서, 신뢰할 수 있는 친화성의 측정은 몇몇 분자에 대해서는 수득할 수 없었다. 뿐 아니라, 저친화성 도메인의 경우, SPR 측정의 정상 상태 분석은 인공물을 역학 분석에 도입하는 것으로 관찰되는, 큰 벌크 교대(bulk shift)로 말미암아 더욱 적당할 수 있었다. 인간 PD-L1에 대한 친화성 측정은 단지 하나의 트리바디, PRO1498에 대해서만 유효하였다. MATCH-4 분자에 있어, 정상 상태 분석을 이용하여 유효 측정치를 수득하였다. PD-L1에 대한 최저 친화성은, PRO1544, PRO1545 및 PRO1547에 대해서 약 900 nM이었다. PRO1543 및 PRO1546은 약 300 nM로 유사한 친화성을 보였다. 람다 캡핑 트라스투주맙 G100C/G172C 돌연변이 항 Her2 도메인을 운반하는 MATCH-4 단백질(PRO1543, PRO1544, PRO1557 및 PRO1558)은 Her2에 대하여 유사한 친화성, 즉 트리바디(PRO1497) 및 DVD-트리바디(PRO1547 및 PRO1548)에 통합된 트라스투주맙 항 Her2 도메인의 친화성과 거의 동일한 친화성을 보였다(300 pM ~ 400 pM).

[0370] [표 15]

본 접근법의 구조체와 인간 PD-L1, Her2 및 IL23R 과의 결합에 대한 SPR 분석 요약

	인간 Her2에 대한 친화성			인간 PD-L1에 대한 친화성				인간 IL23R에 대한 친화성		
				역학 분석			정상상태 분석			
PRO ID	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (M)	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (M)	K_D (M)	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (M)
PRO1454		미측정			미측정				미측정	
PRO1455		미측정			미측정				미측정	
PRO1456		미측정			미측정				미측정	
PRO1497	2.07E+05	5.40E-05	2.61E-10		미결합				미결합	
PRO1498		미결합		1.14E+03	3.79E-04	3.32E-07	미측정	4.95E+05	2.78E-04	5.63E-10
PRO1543	1.54E+05	6.26E-05	4.06E-10	1.76E+04	3.67E-04	2.09E-08	3.47E-07		미결합	
PRO1544	1.57E+05	5.56E-05	3.54E-10	4.12E+03	1.17E-03	2.84E-07	8.09E-07		미결합	
PRO1545		미결합		1.95E+03	2.20E-03	1.13E-06	8.79E-07	3.09E+05	4.71E-04	1.52E-09
PRO1546		미결합		2.41E+04	3.45E-04	1.43E-08	3.80E-07	4.58E+05	3.88E-04	8.48E-10
PRO1547	1.66E+05	6.00E-05	3.61E-10		미측정		9.16E-07		미결합	
PRO1548	1.87E+05	6.06E-05	3.23E-10		미결합			2.40E+05	2.36E-04	9.85E-10
PRO1557	2.00E+05	6.35E-05	3.18E-10		미결합			5.52E+05	5.14E-04	9.31E-10
PRO1558	2.02E+05	6.07E-05	3.00E-10		미결합			5.68E+05	4.93E-04	8.68E-10

대역질 ID	SPR 측정에 의한 친화성						
	항원	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (M)	결합수준* %	상대적 Chi2 (Rmax%)	U 값
PRO1895	인간 Her-2	1.96E+05	8.11E-05	4.14E-10	10.35	0.12	7

*: 달성된 최고 결합 수준
(이론상 Rmax 에 대해 정규화)

[0371]

[0372] [표 16]

본 접근법의 구조체와 인간 CD3ε, 인간 및 마우스 혈청 알부민(SA) 과의 결합에 대한 친화성 SPR 분석 요약

	인간 CD3 에 대한 친화성						인간 SA 에 대한 친화성 (pH5.5)			마우스 SA 에 대한 친화성 (pH5.5)		
PRO ID	k_a1 ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d1 (s^{-1})	K_D1 (M)	k_a2 ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d2 (s^{-1})	K_D2 (M)	K_D (M)	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (M)	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (M)
PRO1454			미측정						N/A			N/A	
PRO1455			미측정						N/A			N/A	
PRO1456			미측정						N/A			N/A	
PRO1497	2.31E+05	5.94E-03	2.57E-08	7.20E-04	2.86E-03	3.97E+00	2.06E-08		N/A			N/A	
PRO1498	1.97E+05	5.84E-03	2.96E-08	1.05E-03	1.98E-03	1.89E+00	1.95E-08		N/A			N/A	
PRO1543	1.90E+05	5.42E-03	2.85E-08	4.08E-03	5.03E-03	1.23E+00	1.57E-08	1.45E+05	1.18E-04	8.10E-10	6.02E+04	1.17E-03	1.95E-08
PRO1544	2.22E+05	5.16E-03	2.32E-08	3.49E-03	4.20E-03	1.20E+00	1.27E-08	1.39E+05	1.21E-04	8.70E-10	5.75E+04	1.12E-03	1.95E-08
PRO1545	1.69E+05	6.45E-03	3.82E-08	5.51E-03	4.32E-03	7.84E-01	1.67E-08	1.71E+05	1.19E-04	6.93E-10	6.79E+04	1.08E-03	1.59E-08
PRO1546	1.97E+05	7.52E-03	3.82E-08	5.77E-03	5.33E-03	9.24E-01	1.83E-08	1.68E+05	1.34E-04	7.97E-10	6.70E+04	1.16E-03	1.73E-08
PRO1547	1.97E+05	4.97E-03	2.52E-08	6.04E-04	8.19E-04	1.36E+00	1.45E-08		미측정			미측정	
PRO1548	2.82E+05	4.06E-03	1.44E-08	9.47E-04	1.29E-03	1.36E+00	8.28E-09		미측정			미측정	
PRO1557	2.83E+05	5.29E-03	1.87E-08	4.35E-03	3.56E-03	8.18E-01	8.43E-09	2.40E+05	1.20E-04	4.98E-10	9.56E+04	1.07E-03	1.12E-08
PRO1558	3.15E+05	4.96E-03	1.57E-08	3.27E-03	3.35E-03	1.02E+00	7.95E-09	2.45E+05	1.23E-04	5.01E-10	9.58E+04	1.10E-03	1.15E-08

N/A: 적용 불가

[0373]

[0374] **FC에 의한 PD-L1/PD-1 중화 분석**

[0375] 방법:

[0376] 이 검정은, 다중 특이적 저친화성 PD-L1x/Her2 구조체가, Her2를 발현하기도 하는 HCC1954 세포상에 발현되는 PD-L1 및 PD-1간 상호작용을 중화하는 능력을 평가하기 위해 수행하였다. 구체적으로, 이 분자들은 Her2/PD-L1 공동 발현 표적 세포(HCC1954)상 PD-L1과 PD-1이 결합하는 것을 효율적으로 차단하였을 것인 반면, Her2 미발현 세포(HCC827)에서의 PD-1/PD-L1 상호작용 차단은 아벨루맙/Bavencio® 또는 니볼루맙/Opdivo®에 의한 경우보다 그 강도가 훨씬 덜하였다. 이 세포와 PD-1의 결합 차단은 FC에 의해 분석하였으며, 참조기준 IgG인 아벨루맙의 경우와 비교하였다. 더욱이, HCC827 세포는 추가 대조군으로 사용하였는데, 그 이유는 이 세포가 PD-L1을 HCC1954 세포와 거의 동일한 수준으로 발현하였지만, Her2는 유의미하게 발현하지 못하였기 때문이다.

[0377] HCC1954 세포 및 HCC827 세포를 10 ng/ml의 인간 IFNɣ로 24시간 동안 자극하여, PD-L1 발현을 한층 더 유도하였다. 다음날, HCC827 세포 및 HCC1954 세포를 탈락시키고 나서, 200 g에서 4분 동안 원심분리한 다음, PBS/2% FCS/2 mM EDTA(염색 완충제)에 재현탁하여, 96웰 PP 미세평판(50 μl/웰)에 접종하였다. 다중 특이적 분자 및 아벨루맙의 일련의 희석물(3단계)(각각의 출발 농도 20 μg/ml 및 5 μg/ml)을, 500 ng/ml 바이오틴화 PD-1 함유 염색 완충제중에 준비하였다. HCC827 및 HCC1954 평판을 200 g에서 4분 동안 원심분리한 다음, 일련의 희석물을 세포에 첨가하고 나서(100 μl/웰), RT에서 30분 동안 항온처리하였다. 그 다음, 평판을 염색 완충제 150 μl로 1회 세척하였으며, 세포에 스트렙타비딘-PE 용액을 첨가한 다음(100 μl/웰), 4℃에서 30분 동안 항온처리하였다. 다음 단계로서, 세포를 상기 명시된 바와 같이 다시 세척한 다음, 세포를 염색 완충제 100 μl에 재현탁하였다. 그 다음, 재현탁한 세포를 NovoCyte 유세포분석기(ACEA Bioscience Inc.)를 사용하여 형광도를 측

정하기 위해 처리하였다. PE 표지화 PD-1의 평균 형광도 세기를 보고하였으며, S자형 4PL 피트(GraphPad Prism)를 이용하여 데이터를 피팅하였다. 각각의 평판에서의 개별 IC_{50} 값들을 각각의 평판에 걸쳐 획득한, 참조기준 분자 아벨루맙 IC_{50}에 대해 보정하였다(상대적 IC_{50}: IC_{50}, 아벨루맙/IC_{50}, 시험 분자). 또한, Her2 고발현 HCC1954 세포 및 Her2 저발현 HCC827 세포에서 확인된 상대적 IC_{50}값들 사이의 비를 추산하였다.

[0378] 결과:

[0379] 본 접근법에 따라 수득한 구조체의 역가로서, PD-1/PD-L1 상호작용을 중화하는 역가를 표 17에 요약하였다. Her2 및 PD-L1을 높은 수준으로 발현하는 HCC1954 세포에 대해서, 단일 알라닌 돌연변이 PD-L1 도메인을 운반하는 트리바디 PRO1454(33-03-G02 G109A)는 아벨루맙과 유사한 역가를 보였던 반면, PD-L1만을 발현하는 세포(HCC827)에 대한 PRO1454의 역가는 14배 더 낮았다. 유사한 상대적 IC_{50} 값(PRO1454: 0.66, PRO1497: 0.38)으로 확인되는 바와 같이, 이중 알라닌 돌연변이체 33-03-G02 Q108A/G109A를 운반하는 트리바디 PRO1497은 PRO1454와 거의 동등하게 효율적으로 Her2/PD-L1 양성 세포(HCC1954)에서의 PD-1/PD-L1 상호작용을 중화하였다. 그러나, PRO1454와는 대조적으로, PRO1497은 PD-L1 발현 세포(HCC827)에 대해 단지 매우 약한 중화 역가를 보였을 뿐이었다(도 4). 이러한 발견은, PD-L1 도메인을 함유하는 PRO1497과 같은 분자의 잠재적으로 더 넓은 치료적 윈도우를 보여주는데, 이 경우 PRO1497은 두 돌연변이(Q108A/G109A)를 운반하는 도메인과는 친화성이 동등하였던 한편, 단일 알라닌 돌연변이(G109A)를 운반하는 도메인과는 친화성이 유사하였다.

[0380] 트라스투주맙 항 Her2 도메인과, 두 돌연변이(Q108A/G109A)를 운반하는 항 PD-L1 도메인을 함유하는 MATCH-4 분자 모두는 트리바디 PRO1497과 비교되었을 때, 그 역가가 유사하였다(상대적 IC_{50} 값, PRO1543: 0.28, PRO1544: 0.24). PRO1543 및 PRO1546에 대해 획득한 적정 곡선을 도 5에 제시하였다. 선을 따라서 트라스투주맙 항 Her2 도메인과, 두 돌연변이(Q108A/G109A)를 운반하는 항 PD-L1 도메인을 함유하는 DVD-트리바디 PRO1547은 PRO1497의 역가와 유사한 역가(상대적 IC_{50} 값, PRO1547: 0.25)로 PD-1/PD-L1 상호작용을 중화하였다.

[0381] [표 17]

유세포분석검정에 있어 다중 특이적 분자의 PD-L1/PD-1 상호작용 종화 역가

FC 기반 검정에서 PD-L1/PD-1 상호작용의 종화						
	Her2 고발현 세포 (HCC1954)		Her2 저발현 세포 (HCC827)		비
PRO ID	IC_{50} (ng/ml)	상대적 IC_{50}*	IC_{50} (ng/ml)	상대적 IC_{50}*	상대적 IC_{50} (고 Her2) /상대적 IC_{50} (저 Her2)
PRO1454	205.5	0.66	1240	0.05	14.04
PRO1455	2846	0.06	2796	0.01	4.83
PRO1456	미억제		미억제		NA
PRO1497	352.2	0.38	719036	0.00	4886
PRO1498	7046	0.02	8537	0.01	2.9
PRO1543	600.5	0.28	59224	0.00	272.4
PRO1544	527.7	0.24	45995	0.00	232.6
PRO1545	4136	0.03	88075	0.00	55.66
PRO1546	51902	0.00	254254	0.00	10.31
PRO1547	522.3	0.25	미억제		NA
PRO1548	미측정				NA
PRO1557	미측정				NA
PRO1558	미측정				NA
아벨루맙	127.7	1	46.03	1	1
니볼루맙	43.48	2.94	39.77	1.16	2.54

NA: 적용불가

*$IC_{50,\ 아벨루맙}$ (ng/ml)/$IC_{50,\ 시험\ 분자}$ (ng/ml)

[0382]

[0383] **NFAT 리포터 유전자 검정에 의한 CD3 활성화 및 PD-L1/PD-1 상호작용 차단 분석**

[0384] 방법:

[0385] NFAT(활성화 T 세포의 핵인자) 검정에서 T 세포 활성화를 시험하여, CD3 가교 및 PD-1/PD-L1 차단에 대한 분자들의 동시 효과를 평가하였다. 구체적으로 분자는 CD3 활성화를 효율적으로 유도하였고, HER2/PD-L1 공동발현 표적 세포(HCC1954)상 PD-1과 PD-L1의 결합을 차단해야 했던 반면, CD3 활성화와, Her2를 발현하지 않는 세포(CHO-PD-L1)상 PD-1/PD-L1 상호작용 차단은 훨씬 덜 강력해야했다. Jurkat PD-1 NFAT 리포터 T 세포주는, IL-2 프로모터 유래 NFAT 반응 요소의 제어하에 있는 루시퍼라아제 리포터 유전자를 발현하였다. CD3ε 가교시 전사인자 NFAT는 활성화되었으며, T 세포 활성화에 연루된 다수의 유전자를 유도하였다. 이 시스템에서, CD3ε의 가교는 루시퍼라아제 리포터 유전자의 발현을 유도하였다. 뿐 아니라, PD-L1 및 PD-1 사이의 상호작용은, 이러한 CD3ε 신호전달을 음으로 조절하였으므로, 반딧불이 루시퍼라아제 발현을 감소시켰다. 그러므로 이 시스템에서 PD-L1/PD-1 상호작용의 차단은 루시퍼라아제 활성 증가를 유도하였다. PD-L1 발현을 증가시키도록 10 ng/ml IFNγ로 24시간 자극한 HCC1954 세포와, PD-L1 발현 CHO-K1 세포(클론 A2)를 표적 세포로 사용하였으며, 이를 96웰 배양 평판상에 웰(50 μl)당 25,000개 세포가 되도록 접종하였다. 50 mg/ml HSA 함유 검정 배지중 시험될 분자의 일련의 희석물을 제조하여, 세포에 25 μl를 첨가하였다(최종 농도 250 nM ~ 0.026 pM). HSA(50 mg/ml) 함유 검정 배지에서 PD-1 발현 Jurkat NFAT 리포터 세포를 제조하여, 세포 밀도 웰당 50,000개 세포가 되도록 첨가하였다. 루시퍼라아제 시약을 첨가하여 루시퍼라아제 발현을 검출하였으며, Jurkat PD-1 NFAT 리포터 세포 첨가후 5시간 또는 22시간에 발광도 판독기로 판독하였다. 상대적 발광도 단위(RLU)를 제시하였다. HER2xPD-$L1_{고\ KD}$ x CD3 scDb-scFv인 PRO1497의 역가를, 반감기가 연장된 분자의 상대적 역가를 추산하기 위한 참조기준으로 사용하였다.

[0386] 결과:

[0387] CD3 활성화 및 이에 수반되는 PD-L1/PD-1 상호작용 차단을 촉발하는 역가를 NFAT 리포터 유전자 검정으로 평가하였으며, 그 결과들을 표 18에 제시하였다. 시험될 각각의 분자뿐 아니라, 참조기준 scDb-scFv Her2xCD3xPD-L1 $_{저친화성}$(PRO1497)의 일련의 희석물을 평판에 첨가하였다. 개별 IC_{50}값과 최대 활성화능능을, Her2 및 PD-L1 발현 세포 HCC1954 존재하에 참조기준 분자인 PRO1497의 IC_{50}값과 최대 활성화능능에 대해 정규화하였다(상대적 IC_{50} 또는 최대 활성화능능: HCC1954에 대한 IC_{50} 또는 최대 활성화능능(PRO1497)/IC_{50} 또는 최대 활성화능능(시험 분자). PD-L1/Her2 발현 세포(HCC1954)가 존재할 때, 트리바디 PRO1454, PRO1497 및 PRO1456은 Jurkat 세포에서 CD3 신호전달을 유사한 EC_{50}으로 활성화하였지만, 최대 활성화능능은 PRO1454 및 PRO1497, 즉 저친화성 항 PD-L1 도메인을 운반하는 분자에 의할 때가, 항 PD-L1 도메인 대신에 항 IL-23R 더미 도메인을 함유하는 PRO1456에 의할 때에 비하여 더 강력했다(도 6). 이는, PRO1454 및 PRO1497이 PD-L1을 동시에 차단하고, Her2 및 PD-L1을 공동발현하는 세포의 존재하에 면역학적 시냅스내에서 CD3을 활성화함을 암시한다. PRO1455에 의할 때는 PRO1454에 의할 때보다 27배 더 약한 활성화가 관찰되었으며, 심지어 PRO1498에 의할 때는 PRO1497, 즉 항 Her2 도메인은 운반하지 않지만, 저친화성 항 PD-L1 도메인은 운반하는 분자에 의할 때보다 475배 더 약한 활성화가 관찰되었다(각각 33-03-G02 G109A 또는 33-03-G02 Q108A/G109A). 이러한 발견은, PD-L1 도메인을 함유하는 분자들의 잠재적으로 더 넓은 치료적 윈도우를 보여주었는데, 이 경우 PD-L1 도메인을 함유하는 분자들은 두 돌연변이(Q108A/G109A)를 운반하는 도메인과는 친화성이 동등하였던 한편, 단일 알라닌 돌연변이(G109A)를 운반하는 도메인과는 친화성이 유사하였으며, 이 두 분자는 PD-L1 도메인을 운반하지 않는 분자(PRO1456)의 효능과 유사한 효능을 보였다. 역가를 표 18에 요약하였는데, 이 표 18은 PRO1543이 Her 2/PD-L1 발현 세포(HCC1954)에 대해 최고의 역가를 보였으며, PD-L1/매우 적게 Her2를 발현하는 세포(HCC827)가 존재할 때 최저의 역가를 보였음을 보여준다. 1 μg/ml 니볼루맙과, 저친화성 PD-L1 도메인 PRO1434 및 PRO1557의 조합이 존재할 때 또는 존재하지 않을 때, PRO1543 및 대조군 분자 PRO1546 및 PRO1557에 대해 수득된 적정 곡선을 도 7에 제시하였다.

[0388] [표 18]

NFAT 리포터 유전자 검정에 있어 본자의 CD3 활성화 촉발 및 PD-L1/PD-1 상호작용 중화 역가

NFAT 리포터 유전자 검정에 있어 PD-L1/PD-1 상호작용 중화

	Her2 고발현 세포(HCC1954)			Her2 음성 세포(CHO-PD-L1; A2 클론)		
PRO ID	IC_{50} (pM)	상대적 IC_{50}*	상대적 최고활성화능 (%)[$]	IC_{50} (pM)	상대적 IC_{50}*	상대적 최고활성화능 (%)[$]
PRO1454	148	1**	100[$$]		미측정	
PRO1455	4071	0.036**	59[$$]		미측정	
PRO1456	291	1.24	75		미측정	
PRO1497	361	1	100		미측정	
PRO1498	172108	0.002	71		미측정	
PRO1543	402	0.32	102	29196	0.004	62
PRO1543 + 니볼루맙	125	4.75***	107[$$$]		미활성화	
PRO1544	2290	0.08	78	10544	0.02	42
PRO1545	12246	0.010	67	25986	0.006	59
PRO1546	95436	0.001	28	31494	0.004	60
PRO1546 + 니볼루맙		미활성화			미활성화	
PRO1547	779	0.2	106	142091	0.001	19
PRO1548	325	0.5	86		미활성화	
PRO1557	391	0.30	82		미활성화	
PRO1557 + 니볼루맙	319	1.86***	115[$$$]		미활성화	
PRO1557 + PRO1434	671	0.86***	75[$$$]		미활성화	
RO1558	2714	0.06	53		미활성화	

NA: 적용불가

*: IC_{50}, HCC1954 에 대한 PRO1497 (pM)/IC_{50}, 시험 본자 (pM)

**: IC_{50}, HCC1954 에 대한 PRO1454 (pM)/IC_{50}, 시험 본자 (pM)

***: IC_{50}, HCC1954 에 대한 PRO1543 (pM)/IC_{50}, 시험 본자 (pM)

$: 최고활성화능, HCC1954 에 대한 PRO1497 (RLU)/ 최고활성화능, 시험 본자 (RLU)

$$: 최고활성화능, HCC1954 에 대한 PRO1454 (RLU)/ 최고활성화능, 시험 본자 (RLU)

$$$: 최고활성화능, HCC1954 에 대한 PRO1543 (RLU)/ 최고활성화능, 시험 본자 (RLU)

[0389]

[0390] **세포독성 검정(T 세포 구동 표적 세포 고갈)**

[0391] 본 접근법의 화합물이, T 세포를 Her2 및 PD-L1 공동발현 세포로 선택적으로 인도하는 능력을 평가하기 위해, 인간 PBMC 존재하에 Her2 및 PD-L1 양성 세포주(HCC1954)를 사용하는 세포독성 검정을 수행하였다. 본 접근법의 화합물에 의한 두 표적과의 동시 결합은 T 세포상 CD3의 가교를 유도하였으며, T 세포 활성화(CD69 상향조절, 사이토카인 분비)를 촉발하는 신호전달 캐스케이드와, 세포독성 과립의 방출을 활성화하였는데, 이로써 궁극적으로는 표적 세포 사멸이 초래되었다. 아벨루맙/Bavencio® 및 트라스투주맙/Herceptin®의 조합과는 대조적으로, 본 접근법의 화합물은 PD-L1 및 HER2을 공동발현하는 세포를 선택적으로 용해할 것인 한편, 오로지 PD-L1만을 발현하는 세포(CHO.PD-L1 형질감염체)의 용해는 관찰되지 않았을 것이다.

[0392] 방법:

[0393] *혈액세포 분획화*

[0394] 제조자의 지침에 따라 림프구 분리 매질 Lymphoprep(Stemcell technologies)을 이용하여 건강한 지원자의 신선한 혈액으로부터 말초혈액단핵구(PBMC)를 단리하였다. 요약하면, 혈액을 인간 PBMC 단리 완충제(PBS, 2% FCS, 2 mM EDTA) 또는 사이노몰거스 PBMCs 단리 완충제(PBS, 5% FCS, 2 mM EDTA)로 1:2 희석하여, 권장량만큼의 Lymphoprep 매질을 함유하는 Leucosep 튜브에 적용하였다. Leucosep 튜브를, RT에서 쉬지않고 800 g(인간 혈액) 또는 2000 g(사이노몰거스 혈액)로 30분 동안 원심분리하였다. 그 다음, PBMC 함유 세포층을 수집하고 나서, 인간 PBMC 단리 완충제로 2회 세척한 후, 적혈구 용해 완충제를 사용하여 RT에서 5분 동안 적혈구를 용해하

였다. 그 다음, 단리한 인간 세포를 각각의 단리 완충제로 1회 세척한 다음, 검정 매질(RPMI-1640, 10% FCS)로 1회 세척하였다. 혈소판을 제거한 후, 단리한 PBMC를 검정 매질에 1 ml당 $3x10^6$ 개의 생세포 밀도가 되도록 재현탁하였다.

[0395] *유세포분석법 기반 시험관내 세포독성 검정(FC 검정), CD8+ T 세포 활성화 및 CD11c+, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 생존율:*

[0396] 세포주 2개, 즉 24시간 동안 10 ng/ml IFNy로 자극한 HCC827 세포(HER2 및 PD-L1을 낮은 수준으로 공동발현) 및 HCC1954(HER2 및 PD-L1을 높은 수준으로 공동발현)를 표적 세포로 사용하여, PD-L1 발현 및 CHO-PD-L1(Her2는 발현하지 않고, PD-L1을 높은 수준으로 발현) 및 CHO-K1 세포주(음성 대조군 세포주로 사용)를 증량시켰다. 앞서 PKH67로 표지화하고, 검정 매질(RPMI-1640, 10% FCS) 75 μl중에 희석한 5,000개의 표적 생세포를 96웰 평판에 첨가하였다. 6배 농축한 시험 단백질 25 μl(검정 매질중에 희석)를 적당한 웰에 첨가하였다. 150,000개의 효과기 생세포(PBMC)(50 μl 검정 매질중에 희석)를 각각의 웰에 첨가하였으며(E:T 비 = 30:1), 평판을 미동 혼합기에서 혼합한 다음(RT), 37℃ 및 5% CO_2에서 항온처리를 수행하였다. 16시간 또는 40시간 후, 세포를 트립신 처리하였으며, 염색 완충제(PBS, 2% BCS, 2 mM EDTA)에 재현탁한 다음, 미결합 평판으로 옮겼다.

[0397] 상이한 마커들, 예컨대 CD69, CD8, CD4, CD11c 및 Annexin-V에 대해 세포를 염색하였다. 분석을 위해 세포자멸 및 사멸 표적 세포 및 활성화된 CD8+ T 세포에 집중하였다. 이로써, 표적 세포는 녹색 형광(PKH67)으로 동정하였고, 이의 생존율은 Annexin-V APC에 의해 분석하였다. 효과기 세포 표면상 CD8을 검출하여 효과기 세포(CD8+ 세포)(항 CD8 PerCP-Cy5.5)를 동정하였다. 마지막으로, CD69 발현(항 CD69 PE)을 정량하여 CD8+ T 세포 활성화를 검출하였다. CD8+ T 세포와 CD4+ T 세포를 더 잘 구별하기 위해 CD4를 사용하였다. CD11c는 단핵구와 수지세포를 염색하는데 사용하였다. Annexin-V를 제외한 각각의 마커에 대해 항체를 가볍게 진탕해주며 RT에서 30분 동안 항온처리하였다. 세포를 한번은 염색 완충제로, 또 한번은 Annexin 결합 완충제로 염색하였으며, RT에서 30분 동안 진탕하면서 Annexin-V 염색을 수행하였다. 세포를 Annexin-V 결합 완충제로 1회 세척한 다음, Novocyte 유세포분석기에서 유세포분석을 수행하였다.

[0398] 특이 표적 세포 용해%를 이하 식에 따라 추산하였다:

표적 세포의 특이 용해율[%]

$$= \left[1 - \frac{\text{샘플중 표적 세포의 생존율}}{\text{대조군 샘플의 평균 생존율}}\right] x\ 100$$

[0399]

[0400] 활성화된 CD8+ T 세포의%는 CD69+ CD8+ T 세포 비율에 해당한다.

[0401] CD4+, CD8+ T 생세포 및 CD11c+ 생세포의%는 상이한 세포 군집내 Annexin-V 음성 세포의 비율에 해당한다.

[0402] 결과:

[0403] 선택된 MATCH-4 분자 PRO1543 및 PRO1895의 세포독 잠재성을, 유세포분석 기반 세포독성 검정을 이용하여 평가하였다.수득한 데이터를 표 19에 제시하였으며, PRO1543 및 PRO1895 및 대조군 분자 PRO2290에 대한 적정 곡선은 도 8 및 도 9에 제시하였다. 항 Her2 도메인과 저친화성 항 PD-L1 도메인을 보유하는 PRO1895 및 PRO1543은 서로간에 유사한 정도로 강력한 역가를 보였지만, 퍼투주맙 에피토프 항 Her2 도메인은 운반하되, 저친화성 항 PD-L1 도메인은 함유하지 않는 PRO2290보다는 더 강력한 역가를 보였다. 이 데이터는, 개선된 표적 세포 용해를 달성하는, 면역학적 시냅스내 PD-L1 표적화에 관한 추가 효과를 보여준다.

[0404] [표 19]

표적 세포 응해에 대한 PRO1543 역가

	Her2 고발현 세포(HCC1954)	저 Her2PD-L1+ HCC827
PRO ID	T 세포 활성화 IC50 (pM)	T 세포 활성화 IC50 (pM)
PRO1543	49	136
PRO1895	27	153
PRO2290	220	1002

[0405]

[0406] 16시간 및 40시간 후 CD4+ 및 CD8+ T 세포 생존율을 분석하였다. 이는, 안전성 판독결과를 제공하는데, 그 근거는 활성화된 CD4+ 및 CD8+ T 세포가 PD-L1은 발현하되, Her2는 발현하지 않으며, PRO1543에 의해서도 표적화될 수 있기 때문이다. 표 21에 요약되어 있고 도 10에 도시된 바와 같이, PRO1543은 단지 시험된 최고 농도에서만 CD4+ 및 CD8+ T 세포 생존율을 5% ~ 10%까지 감소시켰다. 이는, 세포 생존율에 대해 적은 효과인 것으로 간주될 수 있다.

[0407] **Her2 및 PD-L1을 상이한 수준으로 발현하는 세포를 대상으로 하는 세포독성 검정(T 세포 구동 표적 세포 고갈)**

[0408] 방법:

[0409] 상기 실시예에서의 방법과 동일한 방법을 이용하였다. 4개의 세포주, 즉 HCC1954(HER2 및 PD-L1을 높은 수준으로 공동발현), 24시간 동안 10 ng/ml IFNy로 자극하여 PD-L1 발현을 증가시킨 HCC1827(HER2는 매우 낮은 수준으로, 그리고 PD-L1은 높은 수준으로 발현), MCF-7(HER2는 낮은 수준으로, 그리고 PD-L1은 매우 낮은 수준으로 발현) 그리고 CHO-PD-L1(Her2는 미발현, 그리고 PD-L1은 높은 수준으로 발현하는 것으로서, BPS Bioscience사로부터 구입)을 표적 세포로 사용하였다. 이 세포주는 표 18 및 표 19와, 도 8 및 도 9에 보인 실험들에 사용된 CHO-PD-L1 클론 A2 세포주에 비하여 PD-L1을 약 9배 낮은 수준으로 발현함을 주목하기 바란다.

[0410] 결과:

[0411] 세포독성 검정 결과들을 표 22와 도 11 및 도 12에 보였다. 이 결과들은, 저친화성 PD-L1 도메인을 포함하는 분자 PRO1543이 PRO1557 및 PRO957에 비하여 HER2 및 PD-L1을 발현하는 세포를 사멸하는 역가가 월등하지만, HER2를 발현하지 않는 세포는 사멸하지 못함을 입증한다. HER2 및 PD-L1의 공동발현은 단지 암세포에서만 발생한다. 더욱이 PRO1543은 HER2만을 발현하는 정상 세포의 용해보다는 HER2/PD-L1 이중 양성 암세포의 용해를 더욱 강력하게 매개하였다. 따라서 PD-L1 결합 도메인을 함유하지 않는 분자와는 대조적으로, PRO1543은 이중 양성 세포에 대해 선택성을 보여주므로, HER2를 발현하는 정상 세포는 사멸을 모면시켜주었다. PRO1557 및 PRO957은 PD-L1 결합 도메인을 가지지 않는 관계로 이러한 선택성을 가지지 않으며, 이것들의 역가는 오로지 표적 세포의 HER2 발현 수준에 의해서만 확정된다.

[0412] [표 21]

40 시간 후 CD4+ 및 CD8+ T 생세포 %

	Her2 고발현 세포(HCC1954)		Her2 저발현 세포(HCC827)		Her2/PD-L1 세포 아닌 경우 (CHO-K1)	
PRO ID	$CD4^+$ 세포 생존율 범위 (%)	$CD8^+$ 세포 생존율 범위 (%)	$CD4^+$ 세포 생존율 범위 (%)	$CD8^+$ 세포 생존율 범위 (%)	$CD4^+$ 세포 생존율 범위 (%)	$CD8^+$ 세포 생존율 범위 (%)
PRO1543	82-93	92-96	84-92	93-97	94-95	96-97
PRO1546	86-94	92-98	90.9	95-98	93-94	97-98
PRO1557	81-94	88-97	88-92	93-96	93-94	94-97

[0413]

[0414] [표 22]

상이한 표적 세포주 시험의 PRO1543 평가

	Her2 고발현 세포 (HCC1954)		Her2+/PD-L1+ MCF-7		Her2+/PD-L1+ CHO-PD-L1		Her2+/PD-L1+ CHO-PD-L1 (BPS Bioscience)	
	IC_{50} (pM)	최고 용해율 (%)	IC_{50} (pM)	최고 용해율 (%)	IC_{50} (pM)	최고 용해율 (%)	IC_{50} (pM)	최고 용해율 (%)
PRO ID	16시간	16시간	16시간	16시간	16시간	16시간	16시간	16시간
PRO1543	0.23	76.81	3.11	90.38	5.30	77.94	표적 세포 비시멀	
PRO1557	2.79	77.49	18.14	90.78	449.30	81.77	표적 세포 비시멀	
PRO957	11.78	69.97	52.58	82.70	430.20	51.64	표적 세포 비시멀	
트라스투주맙 +니볼루맙	127.80	72.43	14.46	26.94	표적 세포 비시멀		표적 세포 비시멀	

[0415]

[0416] **인간 세포주 유래 유방관 암종 이종이식편 모델 HCC1954에 있어 PD-L1 차단 및 이에 수반되는 CD3의 국소화 자극시 항종양 효능에 관한 평가**

[0417] 인간 HCC1954 유방관 암종 이종이식편 모델에서 면역 결핍 NOG 마우스 변종(Taconic사) 및 동종이계 인간 말초 혈액 단핵구를 이용하여 본 접근법의 화합물의 항종양 활성을 항 PD-1 치료제와 항 PD-1 항-Her2 조합 치료제의 항종양 활성과 비교하였다. PRO1678(scMATCH3) 및 PRO1543(MATCH4)의 종양 부피에 대한 효과를, 항 PD-1 항체(니볼루맙) 및 니볼루맙/항 Her2 항체(트라스투주맙) 콤보의 종양 부피에 대한 효과와 비교하였다. 무관한 IgG 팔리비주맙을 대조군 IgG로 사용하였다. 또한 동물 체중은 이하와 같았다.

[0418] 연구의 환경설정 및 처리 스케쥴

[0419] 암컷 NOG 마우스에 $5x10^6$개 HCC1954 세포를 편측 주입(unilateral injection)하였다. PBS중 50% 세포 현탁액 및 50% Matrigel의 혼합물중 세포를 주입하였다(총 주입 부피 100 μl). 종양 세포를 NOG 마우스에 주입하여 성공적인 종양 이식을 수행한 후(종양 부피 중앙값 군, 80 mm^3 ~ 100 mm^3), 마우스에 $5x10^6$개 인간 PBMC를 정맥내 대체 주입하였다. 무작위화 당일, 각각의 군의 마우스 4마리에 공여개체 A의 PBMC를 다시 주입하였으며, 또 다른 마우스 4마리에는 공여개체 B의 PBMC를 다시 주입하였다. 처리는, PBMC 주입후 1시간 ~ 2시간 경과시에 시작하였으며, 이하와 같이 적용되었다:

군 ID	화합물	1 일 총 용량 [mg]	투여일	경로	마우스 수
1	팔리비주맙	0.1	0,5,10, 15, 20, 25,30	ip	8
2	니볼루맙	0.1	0,5,10, 15, 20, 25,30	ip	8
3	PRO1678 저용량	0.1	0,5,10, 15, 20, 25,30	ip	8
4	PRO1678 고용량	0.5	0,5,10, 15, 20, 25,30	ip	8
5	PRO1543	0.05	0,5,10, 15, 20, 25,30	ip	8
6	트라스투주맙 + 니볼루맙	0.1 + 0.1	0,5,10, 15, 20, 25,30	ip	8

[0420]

[0421] 체중(표 24) 및 캘리퍼에 의한 종양 부피 측정(표 23 및 도 18)을 매주 2회씩 수행하였다. 33일차에 동물을 죽였다. 몇몇 군(소수의 군)에 있어 소수의 동물은 27일차에 이미 패사하였다. 체중 감소는 관찰되지 않았다.

[0422] [표 23]

상대적 종양 부피

분자	용량	군		일차										
				0	2	6	9	13	16	20	23	27	30	33
팔리비주맙	0.1	1	평균 (%)	100.0	125.0	195.6	267.8	319.8	402.6	521.5	635.2	740.9	840.9	1090.8
			SD (%)	0.0	10.6	37.9	56.3	65.0	86.6	117.7	152.1	157.1	178.7	275.7
			N	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	6.0	4.0
니볼루맙	0.1	2	평균 (%)	100.0	107.9	129.7	174.0	218.8	267.9	313.3	332.2	426.8	518.5	615.4
			SD (%)	0.0	16.5	41.4	65.3	77.3	91.9	127.9	132.7	178.8	168.4	252.3
			N	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	7.0	6.0	5.0
PRO1678	0.1	3	평균 (%)	100.0	115.4	156.1	182.0	204.7	242.0	287.8	368.4	428.0	512.2	489.0
			SD (%)	0.0	12.4	40.8	61.9	86.9	94.0	128.3	153.9	213.3	245.1	236.9
			N	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	7.0
PRO1678	0.5	4	평균 (%)	100.0	114.8	118.9	138.5	145.6	164.5	193.7	213.4	261.8	312.3	388.7
			SD (%)	0.0	8.3	21.8	32.0	32.7	45.6	45.0	61.7	57.2	102.3	162.7
			N	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	7.0	5.0
PRO1543	0.05	6	평균 (%)	100.0	101.7	136.9	129.0	59.9	36.5	28.1	26.8	21.7	20.5	20.5
			SD (%)	0.0	13.2	53.5	59.5	24.4	13.2	14.5	15.9	18.0	22.3	23.3
			N	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	7.0	7.0
트라스투주맙 + 니볼루맙	0.1 + 0.1	7	평균 (%)	100.0	100.1	94.2	93.8	106.8	110.8	118.5	132.6	141.7	170.1	237.9
			SD (%)	0.0	21.3	30.5	35.3	42.2	47.6	53.2	67.7	74.3	81.1	102.3
			N	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	6.0

[0423]

[0424] [표 24]

상대적 체중

분자량	용량	군		일차										
				0	2	6	9	13	16	20	23	27	30	33
끌리비주맙	0.1	1	평균(%)	100.0	100.1	102.3	106.4	106.3	109.6	112.7	110.0	107.4	112.6	117.8
			SD(%)	0.0	1.3	3.1	4.2	4.7	7.1	8.6	8.6	10.9	10.4	5.2
			N	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	6.0	4.0
니볼루맙	0.1	4	평균(%)	100.0	100.4	102.0	106.3	105.2	107.3	105.9	105.4	106.7	107.1	113.6
			SD(%)	0.0	1.7	2.4	4.1	4.1	5.9	8.2	10.4	7.3	6.3	10.8
			N	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	7.0	6.0	5.0
PRO1678	0.1	2	평균(%)	100.0	99.3	101.4	105.3	106.0	111.4	115.6	114.4	111.1	109.2	108.1
			SD(%)	0.0	2.9	4.7	3.1	4.2	6.6	7.0	5.9	6.2	9.5	11.0
			N	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	7.0
PRO1678	0.5	3	평균(%)	100.0	99.3	102.6	106.9	105.1	111.6	111.7	110.4	106.1	106.6	106.0
			SD(%)	0.0	1.1	1.8	3.1	3.9	4.2	3.7	2.8	5.8	11.3	11.0
			N	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	7.0	5.0
PRO1543	0.05	9	평균(%)	100.0	100.0	101.8	105.1	103.8	107.0	110.3	111.8	109.4	110.4	107.8
			SD(%)	0.0	2.1	2.8	6.8	5.8	5.1	5.0	6.1	7.8	7.7	11.4
			N	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	7.0	7.0
트라스투주맙 + 니볼루맙	0.1 + 0.1	14	평균(%)	100.0	101.5	101.1	103.9	100.3	103.0	104.4	105.2	104.8	101.3	104.7
			SD(%)	0.0	2.3	3.6	5.8	5.5	7.2	6.0	7.0	7.3	7.0	2.5
			N	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	6.0

[0425]

[0426] **실시예 3: HER2(TAA의 예), PD-L1 및 CD173(공자극 면역세포 항원의 예)을 표적화하는 다중 특이적 구조체의 제조 및 시험**

[0427] MATCH-4 분자의 디자인 및 제조:

[0428] 본 접근법의 이러한 일환으로서 디자인한 MATCH-4 분자에 대한 설명은 도 14에 보였다. 분자의 조성은 표 25에 보였다.

[0429] [표 25]

다중 특이적 분자들의 조성

PRO ID	포맷	도메인 1	특이성 1	도메인 2	특이성 2	도메인 3	특이성 3	도메인 4	특이성 4
PRO1778	MATCH 4	트라스투주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	38-27-A11 sc07, VL-G141C/VH-G51C* 23-13-A01-sc03 (23-13-A01-sc02 dis, VL-G141C/VH-G51C)*	CD137	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1	23-13-A01-sc02	HSA
PRO1780	MATCH 4	트라스투주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2		HSA	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1	38-27-A11 sc07, VL-G141C/VH-G51C*	CD137
PRO1992	MATCH 4	23-13-A01-sc02	HSA	퍼투주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1	38-27-A11-sc07, VL-G141C/VH-G51C*	CD137
PRO1993	MATCH 4	퍼투주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	23-13-A01-sc02	HSA	38-27-A11-sc07, VL-G141C/VH-G51C*	CD137	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1

*VL/VH 도메인간 이황화 결합, A. Honegger 에 따른 번호매김
**돌연변이, A. Honegger 에 따른 번호매김

[0430]

[0431] 방법:

[0432] CHO-S 세포에서 CHOgro 일시 형질감염 키트(Mirus)를 이용하여 MATCH4 구조체의 발현을 수행하였다. 37℃에서 발현시킨지 5일 ~ 7일 경과시 배양액을 원심분리에 의해 수집한 다음(세포 생존율 <70%), 투명한 배양 상청액으로부터 단백질 L 친화성 크로마토그래피에 의해 단백질을 정제한 후, 필요에 따라 크기별배제크로마토그래피에 의해 마무리 단계를 수행하였다. 제조된 재료의 품질 제어를 위해, 표준 분석 방법, 예컨대 SE-HPLC, UV280 및 SDS-PAGE를 사용하였다.

[0433] **CD137을 발현하는 유전자이식 NF-kB Jurkat 리포터 세포주의 세포 기반 검정을 사용한, 항 Her2xCD137xHSAxPD-L1(저친화성) MATCH4 분자의 CD137 효현 효과의 평가**

[0434] 이 검정에서, Jurkat 세포내 CD137 신호전달 활성화를 평가하였다. Jurkat 리포터 세포주에서 CD137 유도성 NF-kB 활성화에 의해 구동되는 루시퍼라아제 발현을 측정하여 CD137 신호전달 활성을 보고하였다. 루시퍼라아제의 발현은 CD137의 활성과 직접 상관되어 있다. 게다가, 신호 경로의 활성화에 필요한 CD137의 클러스터형성(clustering)은 Jurkat 세포와 Her2 발현 세포주 사이의 면역학적 시냅스 형성을 통해 가속화되었다. 그러므로 Her2 발현은 리포터 세포주상 CD137의 클러스터형성과 활성화에 필요하다.

[0435] 방법:

[0436] 암세포주 HCC1954(Her2 및 PD-L1을 높은 수준으로 발현함) 및 HCC827(Her2는 낮은 수준으로 발현하되, PD-L1은 높은 수준으로 발현함)을, 96웰 배양 평판 웰당 25,000개의 세포가 되도록 접종하였다. 그 다음, 접종한 세포를 10 ng/ml의 IFNγ로 24시간 동안 자극하였거나, 또는 미자극 상태로 남겨두었다. 그 다음, 관심 MATCH4 분자뿐 아니라 내부 참조기준 분자 PRO1186 또는 PRO1430(둘 다 항 CD137xHSAxPD-L1(고친화성) scMATCH3임)의 일련의 희석물을 제조하여, 세포에 첨가하였다. 관심 분자를 첨가한 다음, HSA 함유(25 mg/ml) 검정 배지중에 Jurkat

리포터 세포를 준비하였으며, 이 세포를 웰당 40,000개 세포의 세포 밀도가 되도록 첨가하였다. 루시퍼라아제 시약을 첨가하여 루시퍼라아제 발현을 검출한 다음, Jurkat 세포 첨가후 24시간 경과시 발광도 판독기로 판독하였다. 시험 시료의 상대적 발광도 유닛(RLU)을, 시험 시료 농도의 함수로서 플롯팅(plotting)하여 데이터를 제시하였고, S자형 4PL 피트(GraphPad Prism)를 사용하여 피팅하였다.

[0437] 결과:

[0438] 도 15에 보인 바와 같이, PRO1993은 Jurkat 리포터 세포주가 HCC1954 암세포 존재하에 배양될 때, 이 Jurkat 리포터 세포주에서 CD137 신호전달을 유도하였던 반면, HCC827 암세포가 존재할 때에는 단지 약간의 CD137 활성화만이 관찰되는 것으로 확인되었다. ND029 분자대상 NF-kB 리포터 유전자 검정 데이터를 표 26에 보였다.

[0439] [표 26]

NF-kB 리포터 유전자 검정(CD137 활성 검정)에 있어 ND029 분자의 역가

	NFkB 리포터 유전자 검정							
	Her2 고발현 세포(HCC1954)				Her2 저발현 세포(HCC827)			
PRO ID	EC_{50} (pM)	상대적 EC50	상대적 활성화능 (%)		EC_{50} (pM)	상대적 EC50	상대적 활성화능 (%)	
PRO1715	448.4	0.24+	12.5[$]			미활성화		
PRO1716		미활성화				미활성화		
PRO1717	1302247	0.001+	31.8[$]			미활성화		
PRO1718	2662	0.040+	19.0[$]			미활성화		
PRO1719		미활성화				미활성화		
PRO1720		미활성화				미활성화		
PRO1721		미활성화				미활성화		
PRO1722		미활성화				미활성화		
PRO1778	661.0	0.14++	50.1[$]			미활성화		
PRO1779	1881.0	0.05++	61.1[$]			미활성화		
PRO1780	603.1	0.15++	75.4[$]			미활성화		
PRO1186	125.6	1	100		127.3	1	100	
PRO1430	80.4	1	100		85.3	1	100	
PRO1692	82.4	2.18+	44.9[$]		252.5	0.47+	9.7[$]	
PRO1993	167.7	1.07+	36.4[$]		287.3	0.41+	10.4[$]	

+: $IC_{50,\ PRO1430}$ (pM)/$IC_{50,\ 시험\ 분자}$ (pM)
++: $IC_{50,\ PRO1186}$ (pM)/$IC_{50,\ 시험\ 분자}$ (pM)
$: PRO143 에 대해 상대적
$$: PRO1186 에 대해 상대적

[0440]

[0441] **FC에 의한 PD-L1/PD-1 중화 분석**

[0442] 방법:

[0443] 이 검정은 다중 특이적 저친화성 PD-L1x/Her2 구조체가, Her2도 또한 발현하는 HCC1954 세포상에 발현되는 PD-L1 및 PD-1 사이의 상호작용을 중화하는 능력을 평가하기 위해 수행하였다. 특히 이 분자들은 HER2/PD-L1 공동발현 표적 세포(HCC1954)상 PD-L1과 PD-1의 결합을 효율적으로 차단하였을 것인 반면, Her2를 발현하지 않는 세포(HCC827)상 PD-1/PD-L1 상호작용 차단은 아벨루맙/Bavencio® 또는 니볼루맙/Opdivo®에 의한 경우보다 훨씬 덜 강력하였을 것이다. 이 세포와 PD-1의 결합 차단을, 전술한 바와 같이 인간 SA의 존재하에 유세포분석법으로 분석하였다. 각각의 시험 분자와, 참조기준인 아벨루맙의 일련의 희석물을 평판에 첨가하였다. 각각의 평판에서의 개별 IC_{50}값을, 각각의 평판에 걸쳐 획득한 참조기준 분자 아벨루맙의 IC_{50}값에 대해 보정하였다(상대적 IC_{50}: IC_{50}, 아벨루맙/IC_{50}, 시험 분자). 또한, Her2 고발현 HCC1954 세포 및 Her2 저발현 HCC827 세포에서 확인된 상대적 IC_{50}값들 사이의 비를 추산하였다.

[0444] 결과:

[0445] 본 접근법의 MATCH4 구조체 역가를 표 27에 요약하였다. PRO1993에 대해 획득한 PD-L1 억제 곡선을 도 16에 보

였다.

[0446] [표 27]

다중 특이적 항체의 PD-L1/PD-1 증화 역가(유세포분석에 의한 분석)

FC 기반 결정에 있어 PD-L1/PD-1 상호작용의 증화

	Her2 고발현 세포(HCC1954)		Her2 저발현 세포(HCC827)		비
PRO ID	IC_{50} (ng/ml)	상대적 IC_{50}*	IC_{50} (ng/ml)	상대적 IC_{50}*	상대적 IC_{50} (고 Her2) / 상대적 IC_{50} (저 Her2)
PRO1778	1418	0.09	6725	0.01	13.2
PRO1780	695.4	0.18	32646	1.41E-03	130.2
PRO1992	591.6	0.22	미억제		NA
PRO1993	166.7	0.77	미억제		NA
이뱀루맙	127.7	1	46.03	1	1
니볼루맙	43.48	2.94	39.77	1.16	2.54

NA: 적용 불가

*$IC_{50,\ 이뱀루맙}$ (ng/ml)/$IC_{50,\ 시험\ 분자}$ (ng/ml)

[0447]

[0448] 실시예 4: HER2(TAA의 일례) 및 PD-L1을 표적화하는 다중 특이적 구조체의 제조 및 시험

[0449] **scDb-scFv의 디자인 및 제조:**

[0450] 본 접근법의 이러한 양태에 포함되도록 디자인한, 상이한 scDb-scFv(scMATCH3) 분자들에 관한 설명을 도 17에 보였다. 모든 분자의 제조에 관한 데이터를 표 28에 상세히 제시하였는데, 이 표 28은 제조된 상이한 분자들을 이루는 도메인들과, 이 도메인들의 분자내 위치선정을 제시하고 있다.

[0451] 방법:

[0452] scDb-scFv 구조체의 발현을 CHO-S 세포에서 CHOgro 일시적 형질감염 키트(Mirus)를 사용하여 수행하였다. 37℃에서 발현시킨지 5일 ~ 7일 경과시 배양액을 원심분리에 의해 수집한 다음(세포 생존율 <70%), 투명한 배양 상청액으로부터 단백질 L 친화성 크로마토그래피에 의해 단백질을 정제한 다음, 필요에 따라 크기별배제크로마토그래피에 의해 마무리 단계를 수행하였다. 제조된 재료의 품질 제어를 위해, 표준 분석 방법, 예컨대 SE-HPLC, UV280 및 SDS-PAGE를 사용하였다.

[0453] [표 28]

본 접근법의 다중 특이적 구조체의 조성

PRO ID	포맷	도메인 1	특이성 1	도메인 2	특이성 2	도메인 3	특이성 3	도메인 4	특이성 4
PRO1678	scDb-scFv	트라스투주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1	23-13-A01-sc02	HSA	NA	NA
PRO1679	scDb-scFv	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1	트라스투주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	23-13-A01-sc02	HSA	NA	NA
PRO1680	scDb-scFv	트라스투주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	33-03-G02, VL-Q108A, VH-Y112A**	PD-L1	23-13-A01-sc02	HSA	NA	NA
PRO1681	scDb-scFv	33-03-G02, VL-Q108A, VH-Y112A**	PD-L1	트라스투주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	23-13-A01-sc02	HSA	NA	NA
PRO1814	scDb-scFv	퍼투주맙	Her2	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1	19-01-H04-sc03	HSA	NA	NA
PRO1852	scDb-scFv	퍼투주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	33-03-G02, VL-Q108A, VL-G109A**	PD-L1	19-01-H04-sc03	HSA	NA	NA
PRO1853	scDb-scFv	퍼투주맙	Her2	33-03-G02, VL-Q108A, VH-Y112A**	PD-L1	19-01-H04-sc03	HSA	NA	NA
PRO1854	scDb-scFv	퍼투주맙, VL-G141C/VH-G51C*	Her2	33-03-G02, VL-Q108A VH-Y112A**	PD-L1	19-01-H04-sc03	HSA	NA	NA

*VL/VH 도메인간 이황화 결합, A. Honegger 에 따른 번호매김
**돌연변이, A. Honegger 에 따른 번호매김

[0454]

[0455] **SPR에 의한, 인간 Her2, PD-L1과, 인간 및 마우스 혈청 알부민(SA)에 대한 친화성 분석**

[0456] 방법:

[0457] 인간 PD-L1, Her2와, 인간 및 마우스 혈청 알부민(SA)에 대한 친화성을, 전술된 바와 같이 Biacore T200 디바이스(GE Healthcare)를 사용하여 SPR에 의해 확정하였다. 얻어진 SPR 센서그램을 이중 참조하였으며(빈 참조기준 패널 및 제로 피분석물 주입), 1대1 랑뮈르 결합 모델과 BiaEvaluation 소프트웨어(GE Healthcare)를 이용하여 피팅하였다. 피트의 품질은 Chi2 및 U-값(Biacore)을 기반으로 모니터링하였다. 수집한 역학 매개변수를 이용하여 겉보기 해리 평형 상수(K_D)를 추산하였다. 속도 측정에 더하여, 농도에 대한 평형 상태일 때의 반응의 플롯을 피팅함으로써 저친화성 PD-L1 측정값에 대한 K_D 값을 획득하였다(정상 상태 친화성 측정).

[0458] 결과:

[0459] 표 29에 보인 바와 같이, Her2 및 인간 SA에 대한 결합은 시험 분자 모두에 대해 유사하였다. 단지 분자 PRO1678 및 PRO1679의 경우만 PD-L1에 대한 친화성을 확정할 수 있었으며(정상 상태 분석 이용), 두 단백질에 대해 확인된 친화성은 비교가능한 정도였다(K_D 값: PRO1678 = 156 nM, PRO1679 = 122 nM).

[0460] [표 29]

인간 Her2, PD-L1, 그리고 인간 및 마우스 혈청 알부민(SA) 에 대해 유도된 본 접근법의 scMATCH3 구조체 친화성 요약(pH5.5)

	인간 Her2 에 대한 친화성			인간 PD-L1 에 대한 친화성				인간 SA 에 대한 친화성 (pH5.5)			마우스 SA 에 대한 친화성 (pH5.5)		
				역학 분석			평형상태 분석						
PRO ID	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (M)	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (M)	K_D (M)	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (M)	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (M)
PRO1678	2.13E+05	7.11E-05	3.34E-10		미확정		1.56E-07	2.21E+05	7.62E-04	3.45E-09	1.37E+05	5.18E-03	3.78E-08
PRO1679	2.00E+05	6.49E-05	3.24E-10		미확정		1.22E-07	1.88E+05	7.33E-04	3.89E-09		미확정	
PRO1680	2.15E+05	6.67E-05	3.19E-10		미확정			1.88E+05	7.32E-04	3.90E-09		미확정	
PRO1681	1.96E+05	6.26E-05	3.19E-10		미확정			1.91E+05	7.37E-04	3.85E-09		미확정	
PRO1814		미측정			미측정				미측정			미측정	
PRO1852		미측정			미측정				미측정			미측정	
PRO1853		미측정			미측정				미측정			미측정	
PRO1854		미측정			미측정				미측정			미측정	
아벨루맙		NA		4.91E+05	1.21E-05	2.47E-11			NA			NA	
니볼루맙		NA			미확정				NA			NA	

NA: 적용불가

[0461]

[0462] **FC에 의한 PD-L1/PD-1 중화 분석**

[0463] 방법:

[0464] 다중 특이적 저친화성 PD-L1x/Her2 구조체가, Her2를 발현하기도 하는 HCC1954 세포상에 발현되는 PD-L1과 PD-1 사이의 상호작용을 중화하는 능력을 평가하기 위해 검정을 수행하였다. 구체적으로, 분자는 Her2/PD-L1 공동발현 표적 세포(HCC1954)상 PD-L1과 PD-1의 결합을 효율적으로 차단하였을 것인 한편, Her2를 발현하지 않는 세포(HCC827)상 PD-1/PD-L1 상호작용 차단은, 아벨루맙/Bavencio®또는 니볼루맙/Opdivo®에 의한 경우보다 훨씬 덜 강력하였을 것이다. 이 세포와 PD-1의 결합 차단은, 전술된 바와 같이 인간 SA 존재하에 유세포분석법으로 분석하였다. 각각의 평판에서의 개별 IC_{50} 값들을 각각의 평판에 걸쳐 획득한, 참조기준 분자 아벨루맙 IC_{50}에 대해 보정하였다(상대적 IC_{50}: IC_{50}, 아벨루맙/IC_{50}, 시험 분자). 또한, Her2 고발현 HCC1954 세포 및 Her2 저발현 HCC827 세포에서 확인된 상대적 IC_{50}값들 사이의 비를 추산하였다.

[0465] 결과:

[0466] 본 접근법의 scMATCH3 구조체 역가를 표 30에 요약하여 두었다.

[0467] [표 30]

유세포분석 검정에 있어 PD-L1/PD-1 상호작용 중화에 대한 본 접근법의 구조체의 역가

FC 기반 검정에 있어 PD-L1/PD-1 상호작용 중화

	Her2 고발현 세포(HCC1954)		Her2 저발현 세포(HCC827)		비
PRO ID	IC_{50} (ng/ml)	상대적 IC_{50}*	IC_{50} (ng/ml)	상대적 IC_{50}*	상대적 IC_{50} (고 Her2) / 상대적 IC_{50} (저 Her2)
PRO1678	428.3	0.29	43466	2.89E-03	100.4
PRO1679	652.4	0.19	118941	1.06E-03	179.7
PRO1680	1146	0.11	2.10E+06	5.98E-05	1840.9
PRO1681	2011	0.06	1.52E+06	8.27E-05	725.9
PRO1814	52.53	0.86	53797	1.02E-03	841.7
PRO1852	55.55	0.81	16835	3.26E-03	249.1
PRO1853	69.48	0.65	88234	6.22E-04	1043.7
PRO1854	56.06	0.80	53489	1.03E-03	784.2
아벨루맙	127.7	1	46.03	1	1
니볼루맙	43.48	2.94	39.77	1.16	2.54

NA: 적용 불가

*IC_{50}, 아벨루맙 (ng/ml)/IC_{50}, 시험 분자 (ng/ml)

[0468]

[0469] **유세포분석에 의한, Her2 발현 SK-OV3 세포 및 MCF-7 세포와의 결합 분석**

[0470] 방법:

[0471] SK-OV3 세포(ATCC, cat. HTB-77, HER2는 매우 높은 수준으로, 그리고 PD-L1은 매우 낮은 수준으로 발현하는 인간 난소 선암종 세포), MCF-7(HER2는 낮은 수준으로, 그리고 PD-L1은 매우 낮은 수준으로 발현하는 인간 유방암 세포), 그리고 CHO PD-L1(Amsbio사, PD-L1은 높은 수준으로 발현하고, 인간 Her2는 발현하지 않는 대조군 세포)를 수집하고, 세포 수를 확정하였다. 세포 현탁액을 400xg에서 5분 동안 원심분리한 다음, PBS-EB(1x DPBS, 2% BCS H.I., 2 mM EDTA)에 희석한 세포 현탁액(50,000개 세포) 100 μl를 미결합 평판의 지정된 웰들에 첨가하였다. 3회의 PBS-EB 세척 단계를 거친 후, 세포를 원심분리하였으며, 세척 완충제를 흡인하였다. 그 다음, 일련의 시험 시료(MATCH4 분자: 항 HER2 트라스투주맙 기반 PRO1543 및 항 HER2 퍼투주맙 기반 PRO1895) 및 참조 기준 항체인 트라스투주맙 및 퍼투주맙의 일련의 희석물(출발 농도 50 nM)을 평판에 직접 첨가하였다. 4℃에서 1시간 동안 항온처리한 후, PBS-EB 100 μl를 사용하여 평판을 3회 세척하였다. MATCH4 분자와 항온처리한 세포 펠릿을 Numab사의 틀 특이적 검출 항체 100 μl와 재현탁한 후, 여기에 APC로 표지화한 항 토끼 IgG 항체(농도 2 μg/ml)를 첨가하여 이 항체를 검출한 다음, 4℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 참조기준 항체인 트라스투주맙 분자와 퍼투주맙 분자와 항온처리한 세포 펠릿을, RPE 로 표지화한 항인간 Fc 항체 100 μl(농도 5 μg/ml)와 재현탁한 다음, 4℃에서 1시간 동안 항온처리하였다.

[0472] 그 다음, PBS-EB 100 μl를 사용하여 세포를 다시 3회 세척하였다. 세포 펠릿을 50 μl PBS-EB로 재현탁한 다음, NovoCyte 2060 유세포분석 디바이스로 분석하였다. 5,000 이벤트에 대한 APC 및 RPE 채널의 각 시료 형광도 세기를 기록하였으며, 형광도 세기의 기하학적 평균 MFI를 추산하였다. 데이터를 일중 참조하였으며(완충제 및 오로지 검출 항체와만 항온처리한 세포에서 발견되는 형광도 세기에 대해 공제), 획득한 농도-반응 곡선을 4-PL 피트(GraphPad 프리즘 소프트웨어)를 사용하여 피팅하였다.

[0473] 결과:

[0474] 유세포분석법을 이용하여 SK-OV3, MCF-7 및 CHO PD-L1과 결합할 때의 겉보기 결합 친화성을 평가하였다. 각각의 평판상에서의 개별 EC_{50}값들을, 각각의 참조기준 분자(즉 PRO1543에 대해서는 트라스투주맙이고, PRO1895에 대해서는 퍼투주맙임)의 EC_{50}에 대해 보정하였다. 유세포분석법에 있어서의 최대 결합능, 상대적 EC_{50} 그리고 획득한 EC_{50}을 표 31에 보였다. 농도-반응 곡선은 도 19에 도시하였다.

[0475] 표 31에 보인 바와 같이, MATCH4 분자는 HER2를 높은 수준으로 발현하는 SK-OV3 세포에, 임상 단계 항체인 트라스투주맙과 퍼투주맙의 겉보기 결합 친화성과 거의 동일한 겉보기 결합 친화성으로 결합하였다. 이 결과는, HER2 및 PD-L1을 높은 수준으로 발현하는 세포와의 결합이 시험될 때(심지어 발현 수준이 매우 낮을 경우에도), MATCH4 분자는 결합능 효과(HER2 및 PD-L1과의 결합)로 말미암아 2가 항 HER2 항체인 트라스투주맙과 퍼투주맙의 겉보기 결합 친화성을 따라잡을 수 있음을 나타낸다.

[0476] 다른 한편으로, MATCH4 분자의 결합능이 결여되었음으로 말미암아 두 항원을 매우 낮은 수준으로 발현하는 세포(예컨대 MCF-7 세포)와의 결합이 평가될 때, MATCH4의 겉보기 결합 친화성은, 임상 단계 항체의 결합 친화성보다 작았다. 퍼투주맙 및 퍼투주맙 기반 MATCH4 분자 PRO1895에 대해 CHO PD-L1 세포와의 잔여 결합이 확인되었는데, 이는 트라스투주맙 및 트라스투주맙 기반 MATCH4 분자 PRO1543이 결합하지 않는 것과는 대조적이었다. 퍼투주맙은 햄스터 HER2와 결합할 수 있었던 반면, 상이한 에피토프와 결합하는 트라스투주맙은 그렇지 못하였음을 추측할 수 있었다. 임의의 경우, 이러한 데이터는, MATCH4 분자에 통합된 저친화성 항 PD-L1 기가 PD-L1만을 발현하는 세포와 결합할 수 없었음을 나타낸다.

[0477] **유세포분석법에 의한, Her2 발현 HCC1954 세포 및 HCC827 세포와의 결합 분석**

[0478] 방법:

[0479] PRO1543 및 PRO1895, 그리고 임상 단계 항 HER2 항체인 트라스투주맙과 퍼투주맙의, HCC1954(Her2 및 PD-L1 발현 수준이 높음) 및 HCC827(Her2 발현 수준은 낮지만, PD-L1 수준은 높음)와의 결합에 대한 겉보기 친화성에 대한 평가를 유세포분석법으로 수행하였다.

[0480] [표 31]

MATCH4 분자 PRO1543 및 PRO1895 와, SK-OV3, MCF-7 및 CHO PD-L1 세포의 형형질막상결: 본 표는 EC_{50} 및 상대적 EC_{50} (각각의 참조기준 트라스투주맙 또는 퍼투주맙에 대해 정규화) 그리고 최고 결합능 (유세포분석에 의해 획득)을 보여준다

단백질 ID	표적세포	HER2 발현수준	PD-L1 발현수준	EC_{50} [nM]	유세포분석에 있어 형형질막상 결합능 상대적 EC_{50} (EC_{50}, 참조기준/EC_{50}, 시료)	유세포분석에있어 최고결합능 [ΔMFI]
트라스투주맙	SK-OV3			2.63	1.00	991744
PRO1543	SK-OV3	매우 높음	매우 낮음	3.32	0.79	631217
퍼투주맙	SK-OV3			1.96	1.00	1087428
PRO1895	SK-OV3			1.87	1.05	673680
트라스투주맙	MCF-7			0.74	1.00	58328
PRO1543	MCF-7	낮음	매우 낮음	28.63	0.03	109245
퍼투주맙	MCF-7			0.96	1.00	61798
PRO1895	MCF-7			5.35	0.18	101349
트라스투주맙	CHO PD-L1				미결합	144
PRO1543	CHO PD-L1	미발현	높음		미결합	1393
퍼투주맙	CHO PD-L1			1.29	1.00	27740
PRO1895	CHO PD-L1			97.30	0.01	9684

[0481]

[0482] HCC827 세포 및 HCC1954 세포를 IFNy로 24시간 동안 자극하여, PD-L1 발현을 한층 더 증가시켰으며, 그 다음, 일련의 단백질 희석물 출발 농도가 150 nM이라는 점을 제외하고는 전술된 바와 같이 유세포분석 실험을 통해 시험하였다.

[0483] 결과:

[0484] 각각의 평판상에서의 개별 EC_{50}값들을, 각각의 참조기준 분자(즉 PRO1543에 대해서는 트라스투주맙이고, PRO1895에 대해서는 퍼투주맙임)의 EC_{50}에 대해 보정하였다. 유세포분석법에 있어서의 최대 결합능, 상대적 EC_{50} 및 획득한 EC_{50}을 표 32에 보였다. 농도-반응 곡선은 도 20에 도시하였다.

[0485] 표 32에 보인 바와 같이, MATCH4 분자는, PD-L1을 높은 수준으로 발현하고, HER2를 낮은 수준으로 발현하는 IFNy-자극 HCC827 세포에, 임상 단계 항체인 트라스투주맙과 퍼투주맙의 겉보기 결합 친화성과 거의 동일한 겉보기 결합 친화성으로 결합하였다. 다른 한편, 두 항원을 높은 수준으로 발현하는 세포 (IFNy 자극 HCC1954 세포)와의 결합이 평가될 때, MATCH4의 겉보기 결합 친화성은 임상 단계에 있는 항체들의 결합 친화성보다 작았다.

[0486] **SK-OV3 세포와, PRO1543 및 퍼투주맙, 그리고 PRO1895 및 트라스투주맙의 수반되는 결합의 유세포분석법에 의한 분석**

[0487] 방법:

[0488] 트라스투주맙과 퍼투주맙이 포화 농도만큼 존재할 때 MATCH4 분자가, HER2 발현 SK-OV3 세포와 결합하는 능력을 유세포분석법으로 평가하였다. 트라스투주맙과 퍼투주맙의 일련의 희석물을 평가하는 대신, SK-OV3 세포와 포화 결합을 초래하였던 항체를 고농도(50 nM)로 세포에 첨가한 후, 여기에 MATCH4 분자를 첨가하였다. 세포와 트라

스투주맙 또는 퍼투주맙을 4℃에서 1시간 동안 항온처리한 다음, 일련의 MATCH4 분자 희석물(출발 농도 50 nM)을 세포에 첨가하였다. 이후, MATCH4 분자인 PRO1543 및 PRO1895의 원형질막에서의 결합을, 전술된 바와 같이 유세포분석법으로 평가하였다.

[0489] 결과:

[0490] 각각의 평판상에서의 개별 EC_{50}값들을 각각의 대조군의 EC_{50} 값(즉 항 HER2 항체인 트라스투주맙과 퍼투주맙을 첨가하지 않는 조건하에서의 MATCH4 분자의 결합)에 대해 보정하였다. 유세포분석법에서 획득한 EC_{50} 및 상대적 EC_{50}, 그리고 최대 결합능을 표 33에 보였다. 농도-반응 곡선을 도 21에 도시하였다.

[0491] 표 33 및 도 21에 보인 바와 같이, MATCH4 분자는, 항체 트라스투주맙과 퍼투주맙이 존재하지 않을 때, 앞서 기술한 실험에서 확인되는 친화성과 거의 동일한 겉보기 결합 친화성으로 SK-OV3 세포와 결합하였다(표 31 참조). 특히, PRO1543도 또한 퍼투주맙 존재하에, 그리고 PRO1895는 트라스투주맙 존재하에 각각의 항체가 존재하지 않을 때 획득된 결합 친화성과 유사한 결합 친화성으로 세포와 결합할 수 있었다(상대적 EC_{50} 값들 비교). 다른 한편, SK-OV3 세포가 트라스투주맙 및 퍼투주맙과 함께 항온처리된 다음, MATCH4 분자가 첨가되었을 때 PRO1543 및 PRO1895 각각의 결합은 확인되지 않았다. PRO1543은 트라스투주맙의 항 HER2 결합기를 함유하고, PRO1895는 퍼투주맙의 항 HER2 결합기를 함유하므로, 퍼투주맙 존재하에서의 PRO1543 결합과, 트라스투주맙 존재하에서의 PRO1895 결합이 예상되었고, 이는 본 실험에서 입증되었다. 트라스투주맙과 퍼투주맙은 인간 HER2의 상이한 비중첩 에피토프와 결합하였다.

[0492] [표 32]

MATCH4 분자 PRO1543 및 PRO1895 와, HCC1954 및 HCC827 세포의 원형질막상결: 본 표는 EC_{50} 및 상대적 EC_{50} (각각의 참조기준 항체 트라스투주맙 또는 퍼투주맙에 대해 정규화) 그리고 최고 결합능 (유세포분석에 의해 획득)을 보여준다

단백질 ID	표적 세포	HER2 발현수준	PD-L1 발현수준	유세포분석에 있어 원형질막상 결합능			유세포분석법에 있어 최고결합능 (⊿MFI)
				EC_{50} [nM]	상대적 EC_{50} (EC_{50}, 참조기준/EC_{50}, 시료)		
트라스투주맙	HCC1954 (IFNγ)	높음	높음	4.14	1.00		1648270
PRO1543	HCC1954 (IFNγ)			27.82	0.15		1898099
퍼투주맙	HCC1954 (IFNγ)			2.51	1.00		1854851
PRO1895	HCC1954 (IFNγ)			17.30	0.15		2444712
트라스투주맙	HCC827 (IFNγ)	낮음	높음	1.01	1.00		30842
PRO1543	HCC827 (IFNγ)			3.90	0.26		52280
퍼투주맙	HCC827 (IFNγ)			1.39	1.00		33841
PRO1895	HCC827 (IFNγ)			1.34	1.04		45391

[0493]

[0494] [표 33]

트리스투주맙과 퍼투주맙 존재하에 MATCH4 분자 PRO1543 및 PRO1895 와, SK-OV3 세포의 원형질막상접:

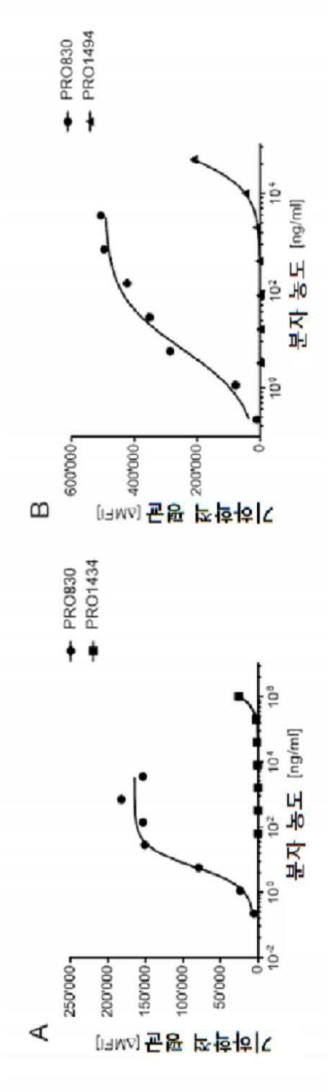
본 표는 EC_{50} 및 상대적 EC_{50} (각각의 참조기준 시료(트라스투주맙 또는 퍼투주맙 블포함)에 대해 정규화) 그리고 최고 결합능 (유세포분석에 의해 획득)을 보여준다

				유세포분석에 있어 원형질막상 결합			
단백질 ID	표적 세포	트라스투주맙 첨가여부	퍼투주맙 첨가여부	EC_{50} [nM]	상대적 EC_{50} (EC_{50}, 참조기준/EC_{50}, 시료)	유세포분석에있어 최고결합능 [⊿MFI]
PRO1543	SKOV-3	미첨가	미첨가	4.09	1.00	399122
PRO1543	SKOV-3	미첨가	첨가	4.16	0.98	268242
PRO1543	SKOV-3	첨가	미첨가		미결합	
PRO1895	SKOV-3	미첨가	미첨가	2.02	1.00	295834
PRO1895	SKOV-3	첨가	미첨가	4.55	0.44	345985
PRO1895	SKOV-3	미첨가	첨가		미결합	

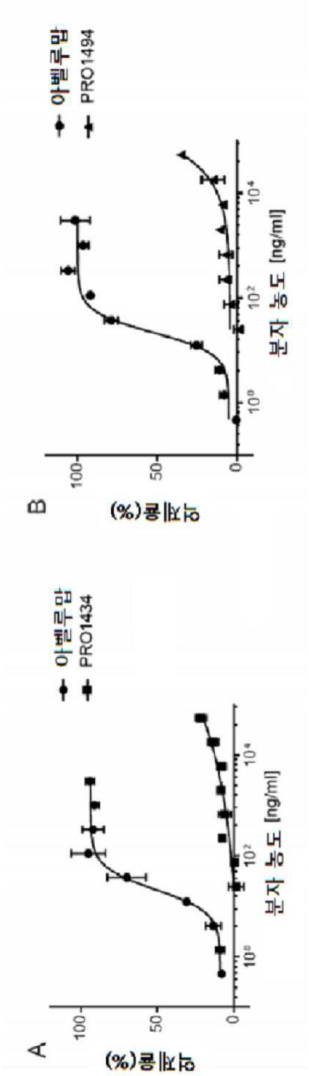
[0495]

도면

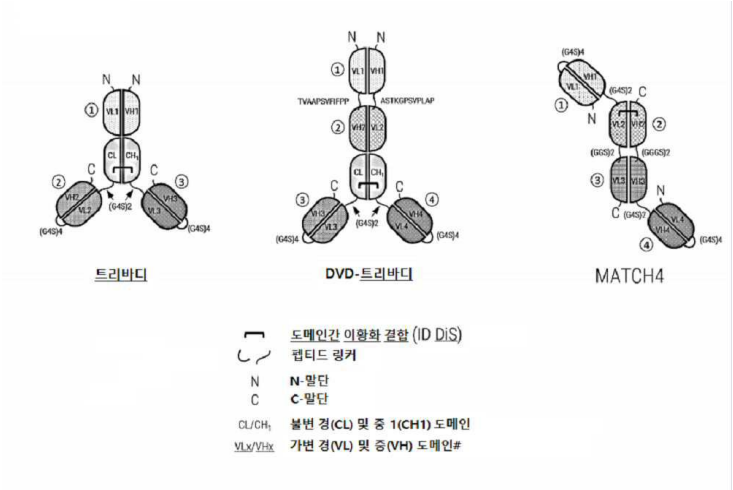
도면1



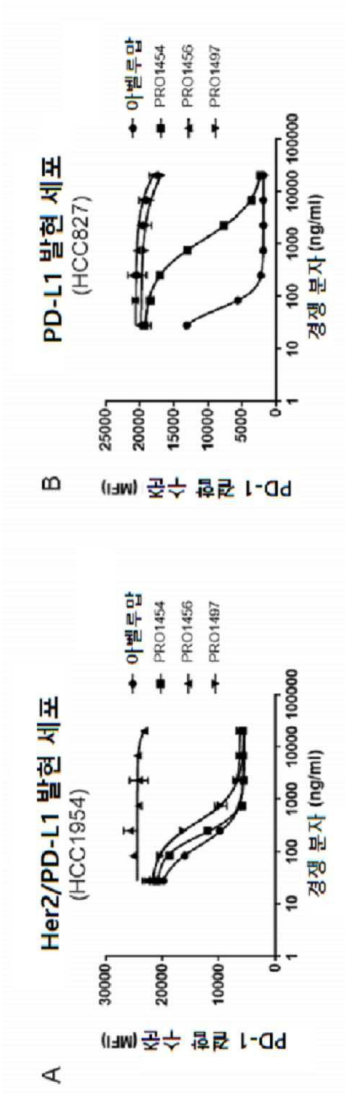
도면2


아벨루맙
PRO1494
분자 농도 [ng/ml]
억제율(%)
B
아벨루맙
PRO1434
분자 농도 [ng/ml]
억제율(%)
A

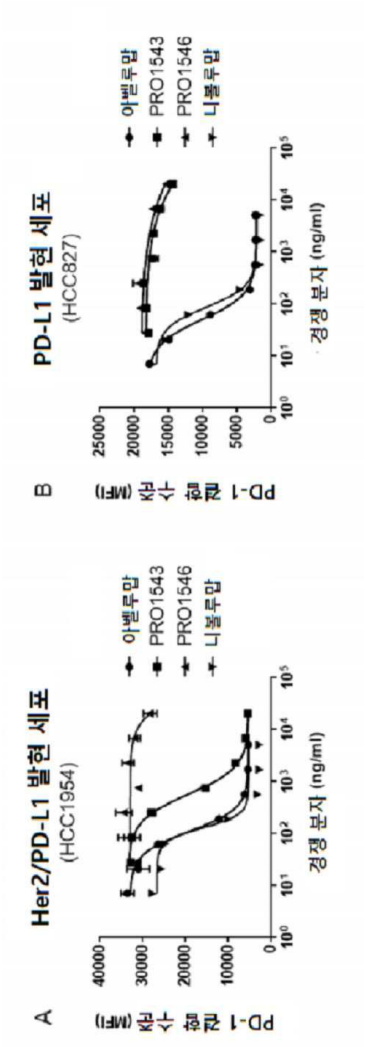
도면3


트리바디
DVD-트리바디
MATCH4
도메인간 이황화 결합 (ID DiS)
펩티드 링커
N N-말단
C C-말단
CL/CH1 불변 경(CL) 및 중 1(CH1) 도메인
VLx/VHx 가변 경(VL) 및 중(VH) 도메인#

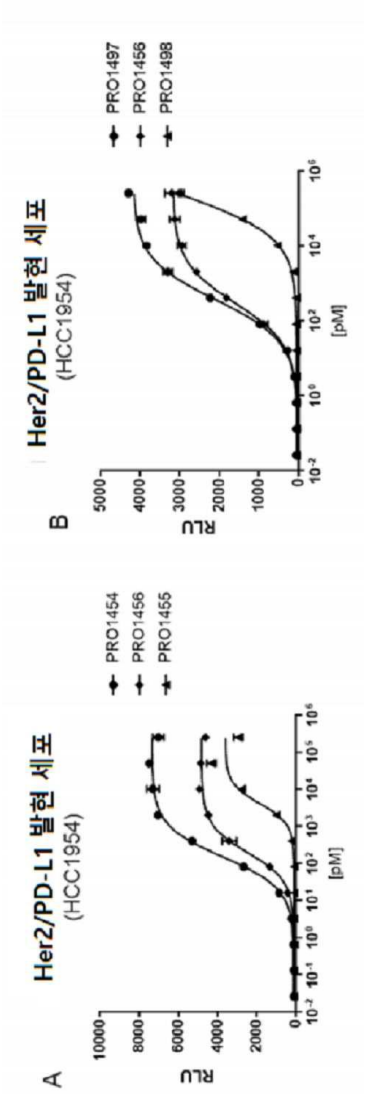
도면4


A
Her2/PD-L1 발현 세포
(HCC1954)
PD-1 결합 수준 (MFI)
30000
20000
10000
0
1
10
100
1000
10000
100000
경쟁 분자 (ng/ml)
아벨루맙
PRO1454
PRO1456
PRO1497
B
PD-L1 발현 세포
(HCC827)
PD-1 결합 수준 (MFI)
25000
20000
15000
10000
5000
0
1
10
100
1000
10000
100000
경쟁 분자 (ng/ml)
아벨루맙
PRO1454
PRO1456
PRO1497

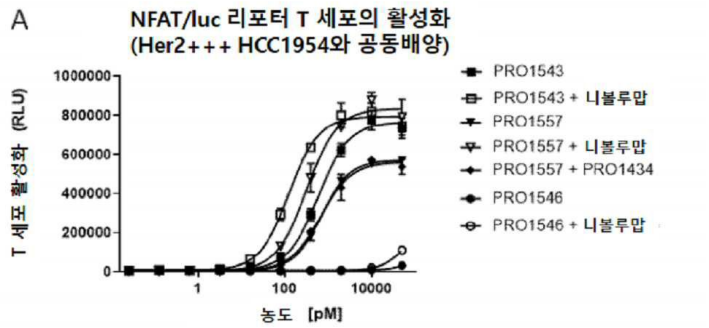
도면5


A
Her2/PD-L1 발현 세포
(HCC1954)
PD-1 결합 수준 (MFI)
40000
30000
20000
10000
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
경쟁 분자 (ng/ml)
아벨루맙
PRO1543
PRO1546
니볼루맙
B
PD-L1 발현 세포
(HCC827)
PD-1 결합 수준 (MFI)
25000
20000
15000
10000
5000
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
경쟁 분자 (ng/ml)
아벨루맙
PRO1543
PRO1546
니볼루맙

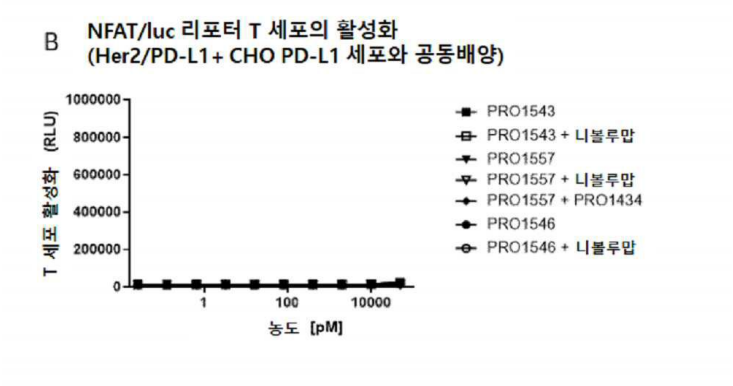
도면6


B
Her2/PD-L1 발현 세포
(HCC1954)
PRO1497
PRO1456
PRO1498
RLU
[pM]
A
Her2/PD-L1 발현 세포
(HCC1954)
PRO1454
PRO1456
PRO1455
RLU
[pM]

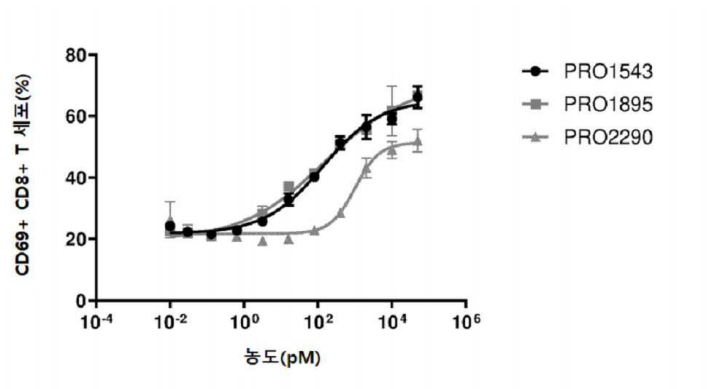
도면7a


A
NFAT/luc 리포터 T 세포의 활성화
(Her2+++ HCC1954와 공동배양)
T 세포 활성화 (RLU)
농도 [pM]
PRO1543
PRO1543 + 니볼루맙
PRO1557
PRO1557 + 니볼루맙
PRO1557 + PRO1434
PRO1546
PRO1546 + 니볼루맙

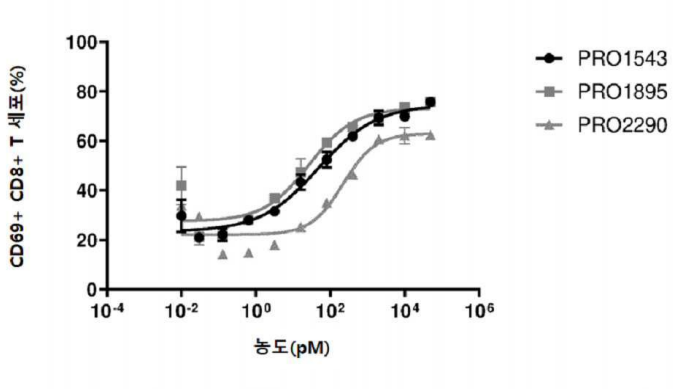
도면7b


B
NFAT/luc 리포터 T 세포의 활성화
(Her2/PD-L1+ CHO PD-L1 세포와 공동배양)
T 세포 활성화 (RLU)
1000000
800000
600000
400000
200000
0
1
100
10000
농도 [pM]
PRO1543
PRO1543 + 니볼루맙
PRO1557
PRO1557 + 니볼루맙
PRO1557 + PRO1434
PRO1546
PRO1546 + 니볼루맙

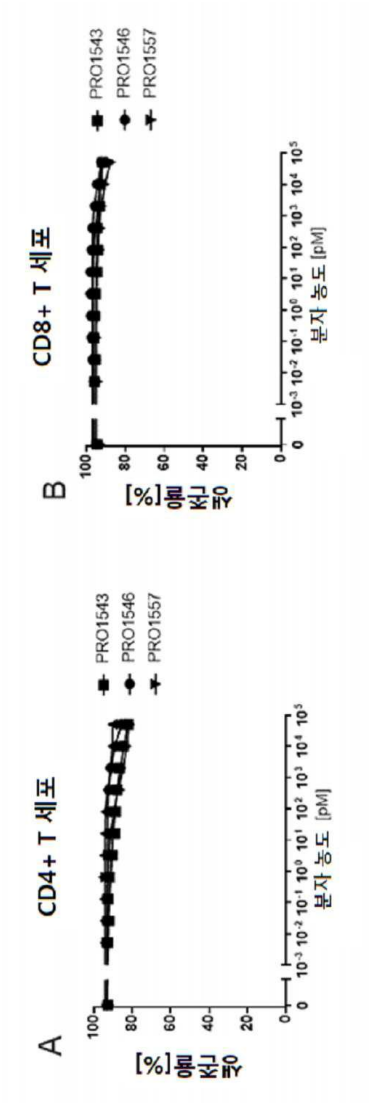
도면8


CD69+ CD8+ T 세포(%)
80
60
40
20
0
10-4
10-2
100
102
104
106
농도(pM)
PRO1543
PRO1895
PRO2290

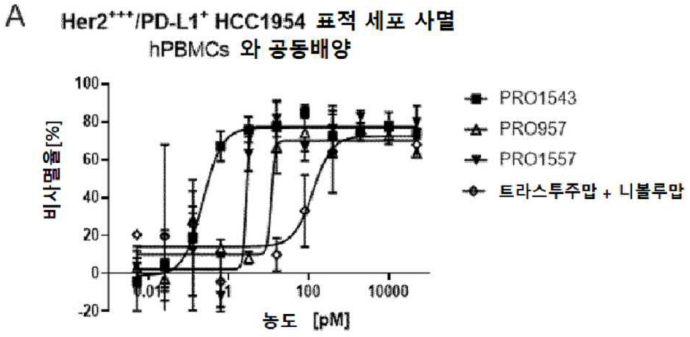
도면9


CD69+ CD8+ T 세포(%)
100
80
60
40
20
0
10-4
10-2
100
102
104
106
농도(pM)
PRO1543
PRO1895
PRO2290

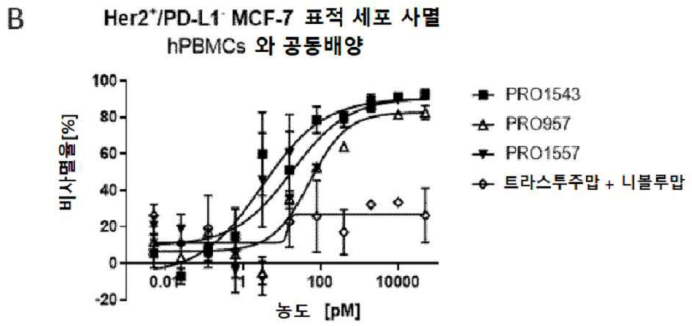
도면10


B
CD8+ T 세포
PRO1543
PRO1546
PRO1557
분자 농도 [pM]
[%]용균성
A
CD4+ T 세포
PRO1543
PRO1546
PRO1557
분자 농도 [pM]
[%]용균성

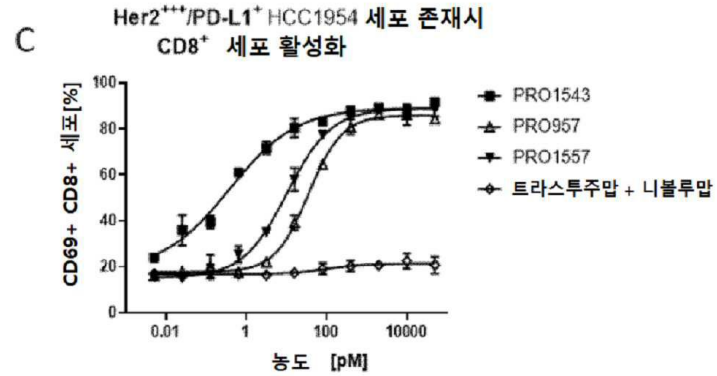
도면11a


A
Her2+++/PD-L1+ HCC1954 표적 세포 사멸
hPBMCs 와 공동배양
비사멸율[%]
농도 [pM]
PRO1543
PRO957
PRO1557
트라스투주맙 + 니볼루맙

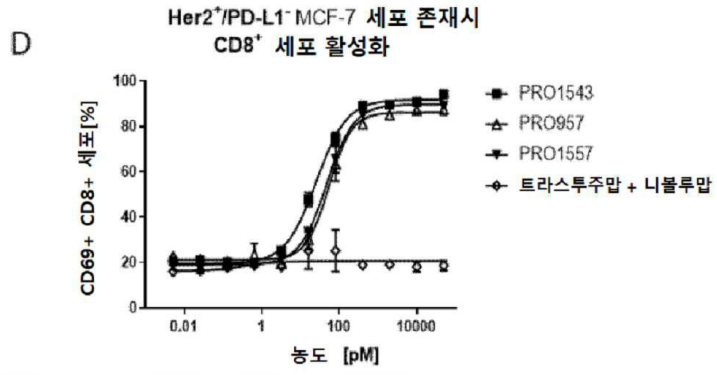
도면11b



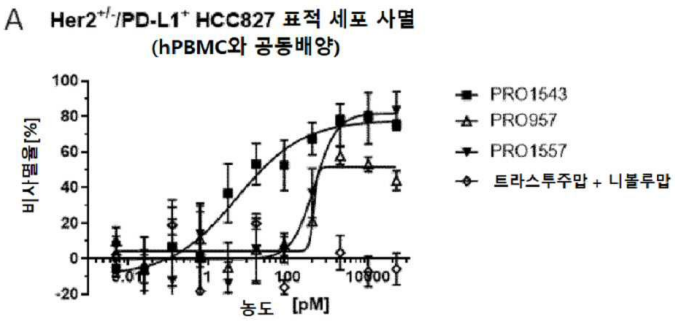
도면11c



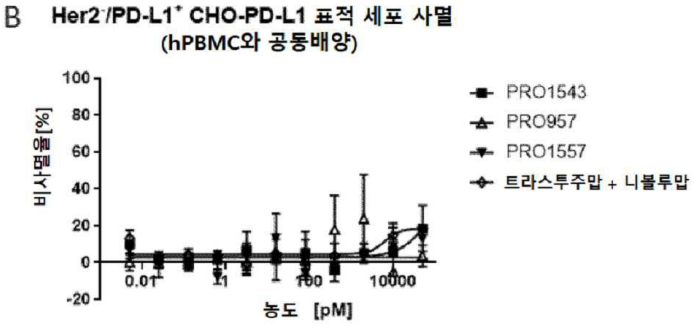
도면11d



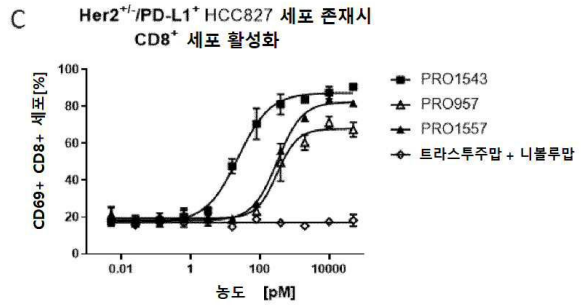
도면12a



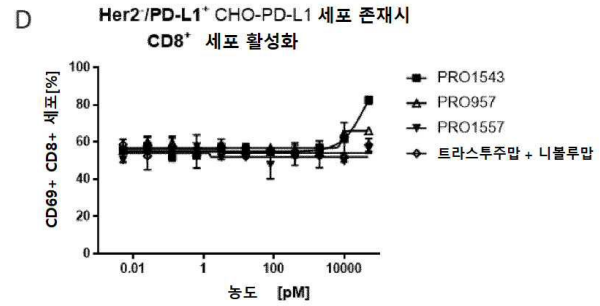
도면12b



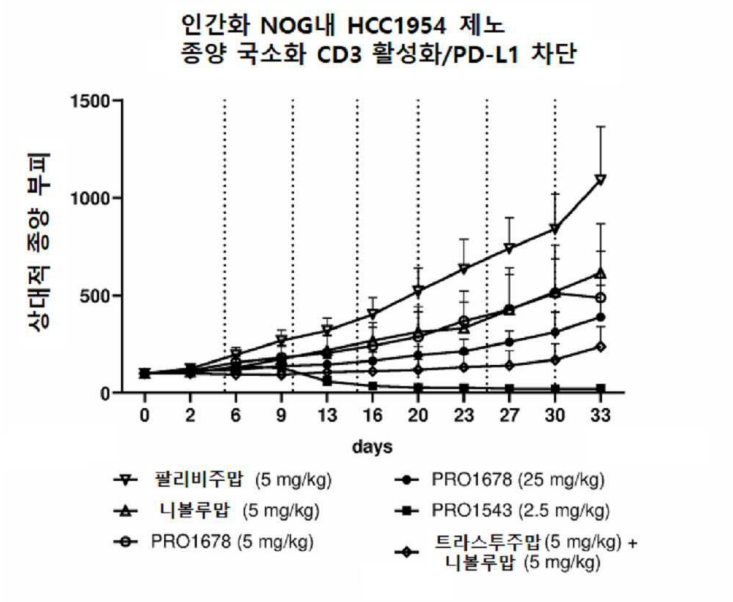
도면12c



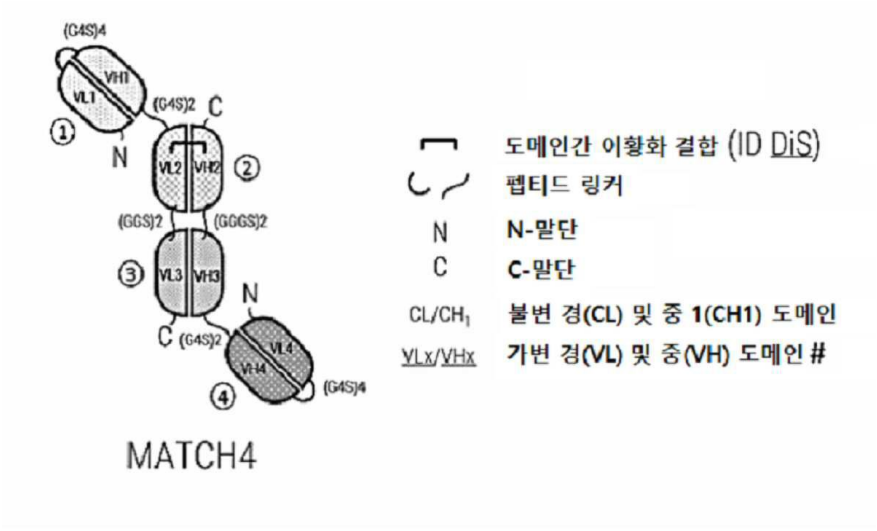
도면12d



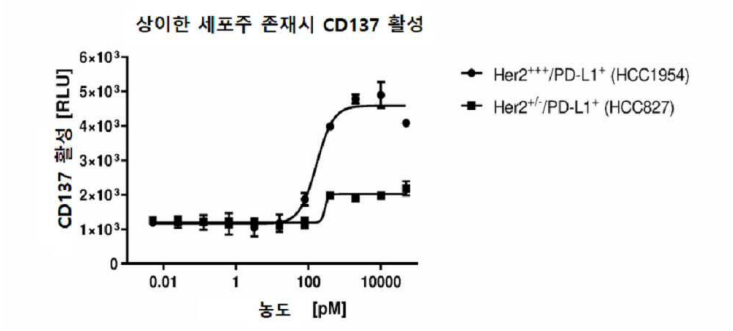
도면13



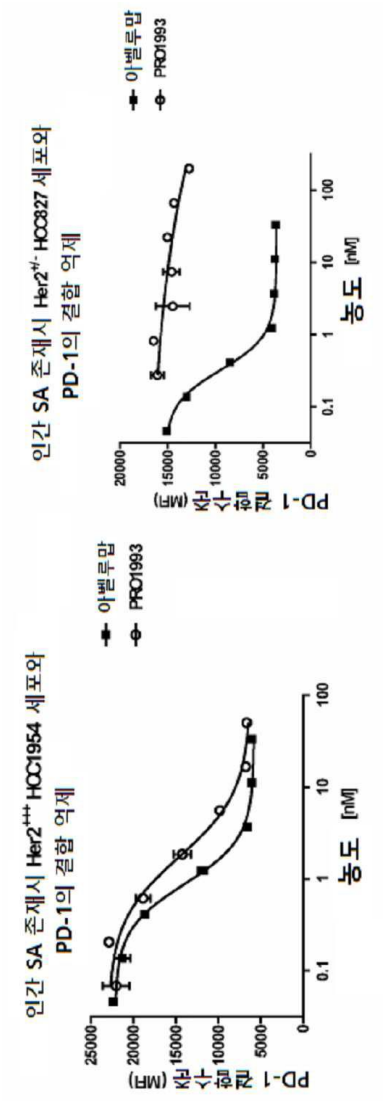
도면14



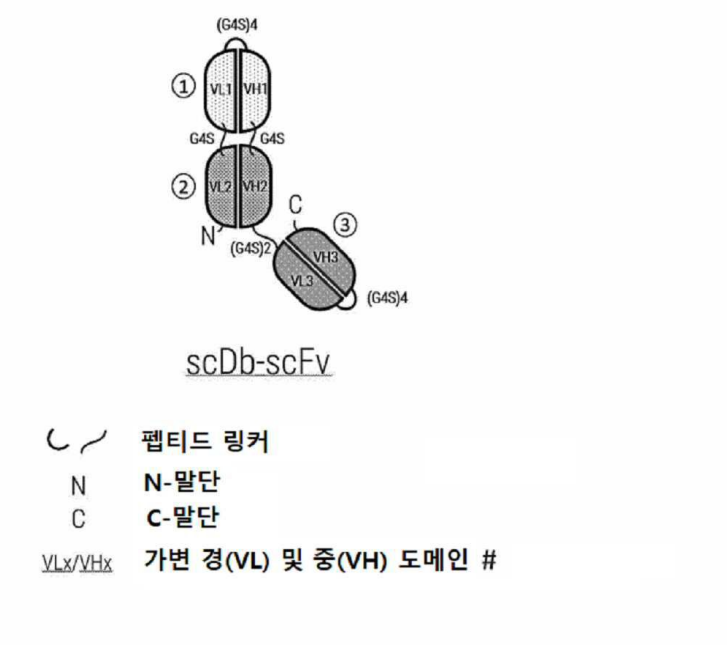
도면15



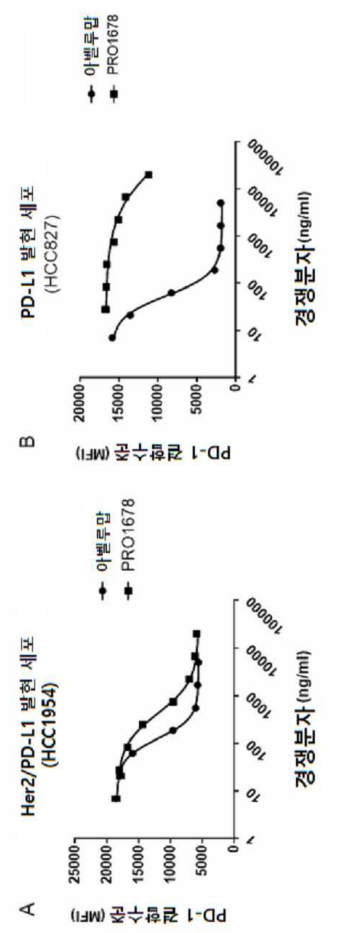
도면16


인간 SA 존재시 Her2+++ HCC1954 세포와
PD-1의 결합 억제
아벨루맙
PRO1993
PD-1 결합 억제율 (MFI)
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.1
1
10
100
농도 [nM]
인간 SA 존재시 Her2++ HCC827 세포와
PD-1의 결합 억제
아벨루맙
PRO1993
PD-1 결합 억제율 (MFI)
20000
15000
10000
5000
0
0.1
1
10
100
농도 [nM]

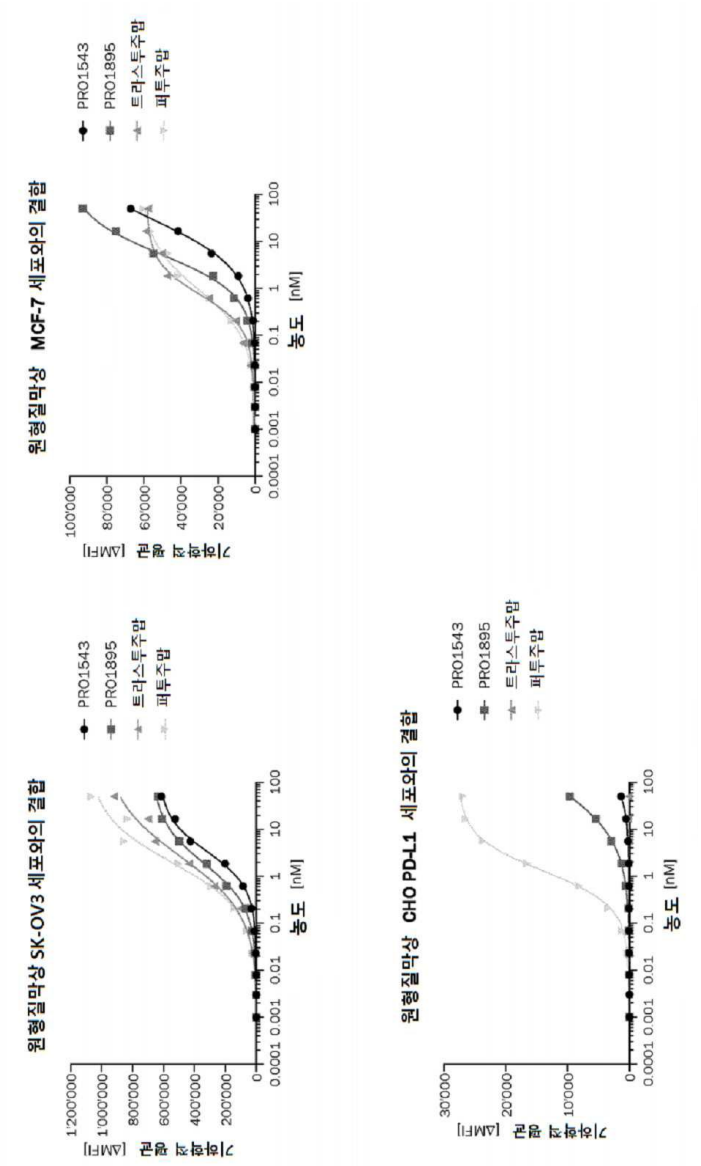
도면17


(G4S)4
①
VL1
VH1
G4S
G4S
②
VL2
VH2
C
③
N
(G4S)2
VH3
VL3
(G4S)4
scDb-scFv
펩티드 링커
N
N-말단
C
C-말단
VLx/VHx
가변 경(VL) 및 중(VH) 도메인 #

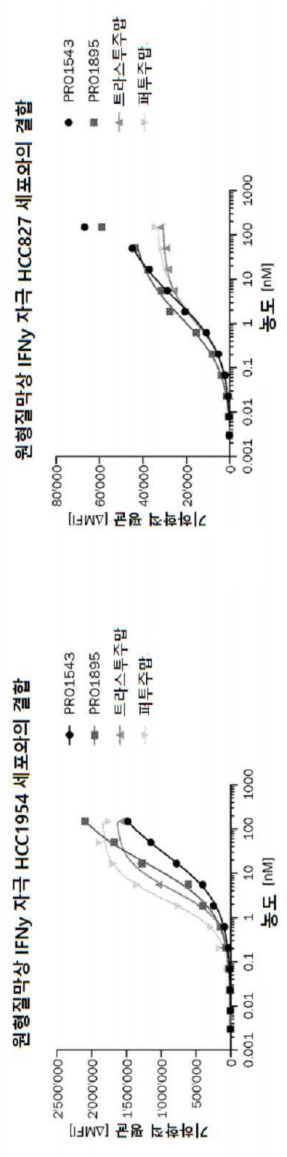
도면18


아벨루맙
PRO1678
PD-L1 발현 세포
(HCC827)
경쟁분자(ng/ml)
PD-1 결합수준 (MFI)
B
아벨루맙
PRO1678
Her2/PD-L1 발현 세포
(HCC1954)
경쟁분자(ng/ml)
PD-1 결합수준 (MFI)
A

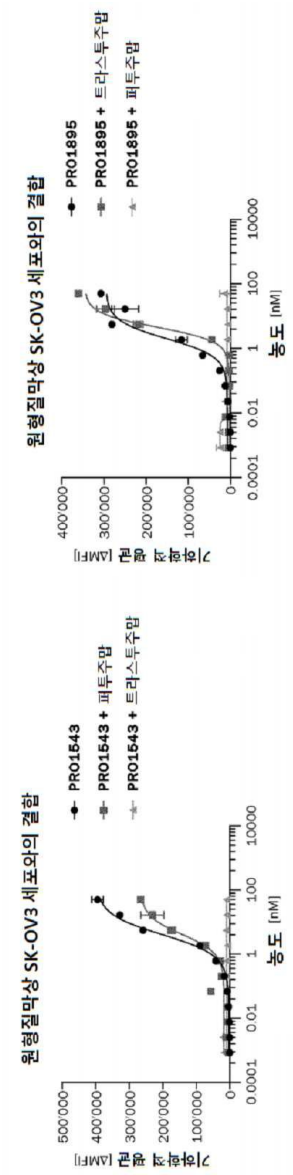
도면19


원형질막상 MCF-7 세포와의 결합
원형질막상 SK-OV3 세포와의 결합
원형질막상 CHO PD-L1 세포와의 결합
PRO1543
PRO1895
트라스투주맙
퍼투주맙
농도 [nM]
기하학적 평균 [AMFI]

도면20


원형질막상 IFNγ 자극 HCC827 세포와의 결합
PRO1543
PRO1895
트라스투주맙
퍼투주맙
기하학적 평균 [aMFI]
80'000
60'000
40'000
20'000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
농도 [nM]
원형질막상 IFNγ 자극 HCC1954 세포와의 결합
PRO1543
PRO1895
트라스투주맙
퍼투주맙
기하학적 평균 [aMFI]
2500'000
2000'000
1500'000
1000'000
500'000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
농도 [nM]

도면21



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Numab Therapeutics AG

<120> Multispecific Antibody

<130> 115322P877PC

<150> EP19206959.9

<151> 2019-11-04

<160> 153

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 1

Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys

1 5 10

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 2

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

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 3

Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn Leu

1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 4

Arg Lys Asp Ala Ala Ser Asp Ala Phe Asn Leu

1 5 10

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 5

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 6

Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 7

Gln Gln Gly Tyr Ile Ile Thr Asp Ile Asp Asn Val

1 5 10

<210> 8

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 8

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

1 5 10

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 9

Gln Gln Ala Tyr Ile Ile Thr Asp Ile Asp Asn Val

1 5 10

<210> 10

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 10

Gln Ala Ala Tyr Ile Ile Thr Asp Ile Asp Asn Val

1 5 10

<210> 11

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 11

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 Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 12

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 12

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 Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 13

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 13

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

1 5 10 15

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 14

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 14

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

1 5 10 15

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 15

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 15

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr
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 Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 16

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 16

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr
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 Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 17

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His

1 5 10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 18

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

1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 19

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 20

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 21

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 22

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 23

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 23

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 Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 24

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<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 Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 25

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105

<210> 26

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 27

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp

1 5 10

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 28

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 29

Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 30

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 30

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala

1 5 10

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 31

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 32

Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

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

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

<210> 34

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 34

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 Thr Asp Tyr
20 25 30
Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105

<210> 36

<

211> 108

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 36

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 37

<

211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 37

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp Met Ser
1 5 10

<210> 38

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 38

Ala Ser Tyr Ala Ser Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 39

Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser Asn Ile

1 5 10

<210> 40

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 40

Gln Ser Ser Gln Ser Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<

400> 41

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 42

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 42

Leu Gly Ser Tyr Ala Cys Ser Ser Ala Asp Cys Tyr Val

1 5 10

<210> 43

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<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 Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ser Tyr Ala Ser Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser Asn Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 44

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 44

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Gly

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 45

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 46

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 46

Ile Ile Ser Val Gly Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 47

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 47

Arg Asp Arg His Gly Gly Asp Ser Ser Gly Ala Phe Tyr Leu

1 5 10

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 48

Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn Asn Gln Leu Ser

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 49

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser

1 5

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 50

Ala Gly Gly Phe Ser Ser Ser Ser Asp Thr Ala

1 5 10

<210> 51

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 51

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

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

100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 52

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 52

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 53

Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Cys

1 5 10

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 54

Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 55

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 55

Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Leu

1 5 10

<210> 56

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 56

Gln Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Arg Ser Ala

1 5 10

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 57

Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 58

Gln Cys Thr Tyr Ile Asp Ser Asn Phe Gly Ala

1 5 10

<210> 59

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 59

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 Ser Phe Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 60

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala 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 Cys Thr Tyr Ile Asp Ser Asn

85 90 95

Phe Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 61

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala Met Asn

1 5 10

<210> 62

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 62

His Ile Asn Ala Gly Asp Ile Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 63

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 63

Arg Gly Ala Gly Gly Phe Ser Thr Gly Pro Phe Lys Leu

1 5 10

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 64

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asn Ser Arg Leu Ala

1 5 10

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 65

Asp Ala Ser Asp Leu Thr Ser

1 5

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 66

Gln Gly Tyr Gly Gly Ser Ser Thr Thr Thr

1 5 10

<210> 67

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<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 Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly His Ile Asn Ala Gly Asp Ile Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Ala Gly Gly Phe Ser Thr Gly Pro Phe Lys Leu Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<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 Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly His Ile Asn Ala Gly Asp Ile Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

<210> 69
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Thr 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 Gly Tyr Gly Gly Ser Ser Thr

85 90 95

Thr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105

<210> 70

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Thr 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 Gly Tyr Gly Gly Ser Ser Thr

85 90 95

Thr Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105

<210> 71

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 71

Gly Phe Ser Phe Ser Ala Asn Tyr Tyr Pro Cys

1 5 10

<210> 72

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 72

Cys Ile Tyr Gly Gly Ser Ser Asp Ile Thr Tyr Asp Ala Asn Trp Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 73

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 73

Arg Ser Ala Trp Tyr Ser Gly Trp Gly Gly Asp Leu

1 5 10

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> artificial antibody-based sequence

<400> 74

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Arg Leu Ala

1 5 10

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 75

Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 76

Gln Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Asp Gly Asn Ala

1 5 10

<210> 77

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 77

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 Ser Phe Ser Ala Asn

20 25 30

Tyr Tyr Pro Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Trp Thr Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Ser Ala Trp Tyr Ser Gly Trp Gly Gly Asp Leu Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 78

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Gly Asn Ala Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 79

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 79

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

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

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

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

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

340 345 350

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

355 360 365

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

420 425 430

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

435 440 445

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser

450 455 460

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

465 470 475

<210> 80

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> artificial antibody-based sequence

<400> 80

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 Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

50 55 60

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

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

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

245 250 255
Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
260 265 270
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala
275 280 285
Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
290 295 300
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

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

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

435 440 445

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

450 455 460

Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu

465 470 475 480

Val Thr Val Ser Ser

485

<210> 81

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 81

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Lys Leu Ala Ala 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 Thr Asn Arg Tyr Ser Asn

85 90 95

Pro Asp Ile Tyr Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

Gly Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val

385 390 395 400

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

450 455 460
Gly Thr Ser His Ser Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
465 470 475 480
Ser Ser

<210> 82
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 82
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 Ile Asp Phe Asn Ser Asn

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

85 90 95
Tyr Cys Ala Thr Ser Gly Ser Ser Val Leu Tyr Phe Lys Phe Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
225 230 235 240
Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
245 250 255
Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
260 265 270
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu

275 280 285
Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
290 295 300
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
305 310 315 320
Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Ile Ile Thr Asp Ile Asp Asn Val Phe Gly
325 330 335
Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

340 345 350
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln

355 360 365

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

370 375 380

Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Asp Met

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Val Thr Val Ser Ser

485

<210> 83

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Ser Ala Asp Cys Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val
325 330 335
Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
340 345 350

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
355 360 365
Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
370 375 380
Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
385 390 395 400
Lys Gly Leu Ala Trp Ile Gly Ala Ser Tyr Ala Ser Gly Pro Thr Tyr
405 410 415

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
420 425 430
Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
435 440 445
Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser
450 455 460
Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
465 470 475

<210>
84

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 84

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 Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

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

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
245 250 255
Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
260 265 270
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Lys Leu Ala
275 280 285

Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
290 295 300

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
435 440 445
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
450 455 460
Ala Thr Ser Gly Ser Ser Val Leu Tyr Phe Lys Phe Trp Gly Gln Gly
465 470 475 480
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
485

<210> 85
<211> 477
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 85

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

50 55 60
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

340 345 350

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

355 360 365

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

420 425 430

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

435 440 445

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser

450 455 460

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

465 470 475

<210> 86

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 86

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 Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
210 215 220
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
225 230 235 240
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
245 250 255
Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
260 265 270

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala
275 280 285
Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
290 295 300
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320
Cys Gln Ala Ala Tyr Ile Ile Thr Asp Ile Asp Asn Val Phe Gly Thr
325 330 335

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
340 345 350
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
355 360 365
Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys
385 390 395 400

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

450 455 460

Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
465 470 475 480
Val Thr Val Ser Ser
485

<210> 87
<211> 482
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 87

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Lys Leu Ala Ala 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 Thr Asn Arg Tyr Ser Asn
85 90 95

Pro Asp Ile Tyr Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110
Gly Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
225 230 235 240
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln
245 250 255
Ser Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
260 265 270
Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly
275 280 285

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
355 360 365
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
370 375 380
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val
385 390 395 400
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Ala Trp Ile Gly Ala Ser Tyr Ala

405 410 415

Ser Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile
420 425 430
Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
435 440 445
Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr
450 455 460
Gly Thr Ser His Ser Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
465 470 475 480

Ser Ser

<210> 88
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 88
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 Ile Asp Phe Asn Ser Asn
20 25 30
Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

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

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

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

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
245 250 255
Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
260 265 270
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu
275 280 285
Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
290 295 300

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

355 360 365

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

Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
435 440 445
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
450 455 460
Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr
465 470 475 480
Leu Val Thr Val Ser Ser
485

<210> 89
<211> 488
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 89
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

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

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

245 250 255
Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
260 265 270
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ile Ile Ser
275 280 285
Ser Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
290 295 300
Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

305 310 315 320

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gln Ser Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro

405 410 415

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

Leu Gly Ser Tyr Ala Cys Ser Ser Ala Asp Cys Tyr Val Phe Gly Thr

465 470 475 480

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

485

<210> 90

<211> 510

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 90

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

1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Ala Tyr Ile Ile Thr Asp
                85                  90                  95
Ile Asp Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly
            100                 105                 110
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
    130                 135                 140
Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe
145                 150                 155                 160
Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175
Leu Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile Thr Tyr
            180                 185                 190

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser
        195                 200                 205
Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
    210                 215                 220
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn
225                 230                 235                 240
Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
                245                 250                 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
            260                 265                 270
```

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
275 280 285

Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
290 295 300

Lys Gly Leu Ala Trp Ile Gly Ala Ser Tyr Ala Ser Gly Pro Thr Tyr
305 310 315 320

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
325 330 335

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
340 345 350

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser
355 360 365

Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
370 375 380

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
385 390 395 400

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
405 410 415

Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
420 425 430

Lys Cys Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr
435 440 445

Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
450 455 460

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
465 470 475 480

Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly
485 490 495

Met Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

<210> 91

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 91

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr
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 Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Ala Tyr Ile Ile Thr Asp
85 90 95

Ile Asp Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

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

Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile Thr Tyr
180 185 190

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser
195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Gln Ile Ile Ser Ser Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

290 295 300

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

305 310 315 320

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe

405 410 415

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ser Ala Ser

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Ala Cys Ser Ser Ala Asp Cys Tyr
465 470 475 480
Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
485 490

<210> 92

<211

> 506

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 92

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

50 55 60
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

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

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser

275 280 285

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

290 295 300

Trp Ile Gly Ala Ser Tyr Ala Ser Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser Asn Ile Trp Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser

405 410 415

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

420 425 430

Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser

435 440 445

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

450 455 460

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

465 470 475 480

Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Leu Trp

485 490 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 93

<211> 492

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 93

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

1 5 10 15

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

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

Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile Thr Tyr
180 185 190

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser
195 200 205

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn
225 230 235 240

Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
260 265 270

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser
275 280 285

Gln Ile Ile Ser Ser Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
290 295 300

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val
305 310 315 320

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
325 330 335

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys
340 345 350

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

355 360 365

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

Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
435 440 445
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
450 455 460
Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Ala Cys Ser Ser Ala Asp Cys Tyr
465 470 475 480
Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
485 490

<210> 94

<211

> 512

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 94

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Lys Leu Ala Ala 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 Thr Asn Arg Tyr Ser Asn
85 90 95
Pro Asp Ile Tyr Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

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

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

245 250 255
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
260 265 270
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
275 280 285
Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
290 295 300
Pro Gly Lys Gly Leu Ala Trp Ile Gly Ala Ser Tyr Ala Ser Gly Pro

305 310 315 320

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

325 330 335

Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

340 345 350

Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

405 410 415

Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala

420 425 430

Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly

435 440 445

Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr

485 490 495

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

500 505 510

<210> 95

<211> 494

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 95

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Lys Leu Ala Ala 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 Thr Asn Arg Tyr Ser Asn

85 90 95

Pro Asp Ile Tyr Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile

145 150 155 160

Asp Phe Asn Ser Asn Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Cys Ile Tyr Val Gly Ser His Val Asn

180 185 190

Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

195 200 205

Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Lys Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

245 250 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro
260 265 270
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
275 280 285
Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

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

355 360 365
Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
370 375 380
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
385 390 395 400
Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala
405 410 415
Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ser

420 425 430
Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
435 440 445
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
450 455 460
Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Ala Cys Ser Ser Ala Asp
465 470 475 480
Cys Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

485 490

<210> 96

<211> 510

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 96

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr
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 Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Ala Tyr Ile Ile Thr Asp
85 90 95

Ile Asp Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

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

Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile Thr Tyr
180 185 190

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser
195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

325 330 335

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

340 345 350

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

420 425 430

Lys Cys Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr

435 440 445

Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

450 455 460

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
465 470 475 480
Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly

485 490 495
Met Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

<210> 97
<211> 599
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 97
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
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 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
130 135 140
Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

145 150 155 160

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser
165 170 175
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205
Gln Cys Thr Tyr Ile Asp Ser Asn Phe Gly Ala Phe Gly Cys Gly Thr
210 215 220

Lys Leu Thr Val Leu Gly Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
225 230 235 240
Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
245 250 255
Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
260 265 270
Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
275 280 285

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

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

Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
405 410 415

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
420 425 430
Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Ala Cys Ser Ser Ala Asp Cys Tyr
435 440 445
Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly
450 455 460
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
485 490 495
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
500 505 510
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Ala Trp Ile
515 520 525
Gly Ala Ser Tyr Ala Ser Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
530 535 540

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
545 550 555 560
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
565 570 575
Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser Asn Ile Trp Gly Gln Gly
580 585 590
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
595

<210> 98
<211> 618
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 98

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 Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

50 55 60

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

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
145 150 155 160

Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Cys Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr

180 185 190

Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly
225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

260 265 270

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

275 280 285

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

340 345 350

Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Ser Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn

565 570 575

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

580 585 590

Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn Leu Trp

595 600 605

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

610 615

<210> 99

<211> 599

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
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 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
130 135 140
Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser
165 170 175
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205
Gln Cys Thr Tyr Ile Asp Ser Asn Phe Gly Ala Phe Gly Cys Gly Thr
210 215 220
Lys Leu Thr Val Leu Gly Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
225 230 235 240
Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
245 250 255

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
260 265 270
Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
275 280 285
Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
290 295 300
Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His

305 310 315 320

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325 330 335
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
340 345 350
Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
355 360 365
Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe
370 375 380

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
385 390 395 400
Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
405 410 415
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
420 425 430
Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Ala Cys Ser Ser Ala Asp Cys Tyr
435 440 445

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

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Ala Trp Ile
515 520 525
Gly Ala Ser Tyr Ala Ser Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
530 535 540
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
545 550 555 560

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
565 570 575

Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser Asn Ile Trp Gly Gln Gly
580 585 590

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
595

<210> 100

<211> 620

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 100

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 Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Cys Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr

180 185 190

Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

260 265 270

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

275 280 285

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

340 345 350

Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile

355 360 365

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

370 375 380

Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Ile Tyr Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Phe

515 520 525

Asn Ser Asn Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

530 535 540

Leu Glu Trp Ile Gly Cys Ile Tyr Val Gly Ser His Val Asn Thr Tyr

545 550 555 560

Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

<210> 101

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 101

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

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

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

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

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
145 150 155 160

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
260 265 270
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ile Ile Ser
275 280 285

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

Ser Asn Phe Gly Ala Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
355 360 365
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
370 375 380
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser
385 390 395 400
Gln Ser Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro
405 410 415

Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala 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
Leu Gly Ser Tyr Ala Cys Ser Ser Ala Asp Cys Tyr Val Phe Gly Thr

465 470 475 480

Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
485

<210> 102
<211> 512
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 102
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Lys Leu Ala Ala 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 Thr Asn Arg Tyr Ser Asn
85 90 95
Pro Asp Ile Tyr Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
130 135 140
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile
145 150 155 160
Asp Phe Asn Ser Asn Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

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

225 230 235 240
Phe Lys Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
245 250 255
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
260 265 270
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
275 280 285
Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala

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

355 360 365
His Ser Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
385 390 395 400
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
405 410 415
Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala

420 425 430

Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly

435 440 445

Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr

485 490 495

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

500 505 510

<210> 103

<211> 494

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 103

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Lys Leu Ala Ala 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 Thr Asn Arg Tyr Ser Asn

85 90 95

Pro Asp Ile Tyr Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile

145 150 155 160

Asp Phe Asn Ser Asn Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Cys Ile Tyr Val Gly Ser His Val Asn

180 185 190

Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

195 200 205

Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Lys Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
370 375 380
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
385 390 395 400
Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala

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

465 470 475 480
Cys Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
485 490

<210> 104
<211> 506
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 104
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
145 150 155 160

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
165 170 175
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
195 200 205
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
275 280 285

Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Ala
290 295 300
Trp Ile Gly Ala Ser Tyr Ala Ser Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
305 310 315 320
Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val

325 330 335

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

340 345 350

Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser Asn Ile Trp Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser

405 410 415

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

420 425 430

Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser

435 440 445

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

450 455 460

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

465 470 475 480

Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Leu Trp

485 490 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

500 505

<210> 105

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

435 440 445

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

450 455 460

Ala Tyr Ile Ile Thr Asp Ile Asp Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys

465 470 475 480

Val Thr Val Leu Gly

485

<210> 106

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 106

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

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

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

Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala 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 Cys Thr Tyr Ile Asp Ser Asn
85 90 95

Phe Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
145 150 155 160

Ser Ser Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175

Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala
180 185 190

Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
195 200 205

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr
210 215 220

Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly

290 295 300

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

405 410 415

Phe Ser Phe Ser Ala Asn Tyr Tyr Pro Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro

420 425 430

Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile Gly Cys Ile Tyr Gly Gly Ser Ser Asp

435 440 445

Ile Thr Tyr Asp Ala Asn Trp Thr Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ala Trp Tyr Ser Gly

485 490 495

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

500 505 510

<210> 107

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

```
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
                165                 170                 175
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
            180                 185                 190
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
        195                 200                 205
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

    210                 215                 220
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
                245                 250                 255
Gly Ser Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
            260                 265                 270
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ile Ile Ser

        275                 280                 285
Ser Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
    290                 295                 300
Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
305                 310                 315                 320
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
                325                 330                 335
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Tyr Ile Asp

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

435 440 445

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

450 455 460

Ala Tyr Ile Ile Thr Asp Ile Asp Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys

465 470 475 480

Val Thr Val Leu Gly

485

<210> 108

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 108

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Gly Asn Ala Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser

145 150 155 160

Ala Asn Tyr Tyr Pro Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu

165 170 175

Glu Trp Ile Gly Cys Ile Tyr Gly Gly Ser Ser Asp Ile Thr Tyr Asp

180 185 190

Ala Asn Trp Thr Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro

290 295 300

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp

305 310 315 320

Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

420 425 430
Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly
435 440 445
Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
450 455 460
Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
465 470 475 480
Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr

485 490 495
Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

<210> 109
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 109
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Arg

20 25 30
Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala 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 Cys Thr Tyr Ile Asp Ser Asn

85 90 95

Phe Gly Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala

180 185 190

Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

290 295 300

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro

305 310 315 320

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Ala Ala Tyr Ile Ile Thr Asp Ile Asp Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr

465 470 475 480

Lys Val Thr Val Leu Gly

485

<210> 110

<211> 510

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ser Thr Tyr Tyr Gly Asn Asp
85 90 95

Gly Asn Ala Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
130 135 140
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
145 150 155 160

Ala Asn Tyr Tyr Pro Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu
165 170 175
Glu Trp Ile Gly Cys Ile Tyr Gly Gly Ser Ser Asp Ile Thr Tyr Asp
180 185 190
Ala Asn Trp Thr Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ala Trp Tyr Ser Gly Trp Gly Gly Asp
225 230 235 240
Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
260 265 270

Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly
275 280 285

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

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp
355 360 365
Ala Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
385 390 395 400
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
405 410 415

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro
420 425 430
Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly
435 440 445
Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp
450 455 460
Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
465 470 475 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr
485 490 495
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

<210> 111

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 111

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

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

85 90 95
Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

145 150 155 160
Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
165 170 175
Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
180 185 190
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

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

210 215 220

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asn Phe Gly Ala Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

435 440 445

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

450 455 460

Tyr Tyr Gly Asn Asp Gly Asn Ala Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr

465 470 475 480

Val Leu Gly

<210> 112

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 112

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

1 5 10 15

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile Thr Tyr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

275 280 285

Phe Ser Phe Ser Ala Asn Tyr Tyr Pro Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro

290 295 300

Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile Gly Cys Ile Tyr Gly Gly Ser Ser Asp

305 310 315 320

Ile Thr Tyr Asp Ala Asn Trp Thr Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

325 330 335

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

340 345 350

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ala Trp Tyr Ser Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

405 410 415

Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln

420 425 430

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp

435 440 445

Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

450 455 460

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

465 470 475 480

Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr

485 490 495

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

500 505 510

Ser

<210> 113

<211> 485

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg

305 310 315 320

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Val Thr Val Leu Gly

485

<210> 114

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 114

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

1 5 10 15

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile Thr Tyr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

275 280 285

Phe Ser Phe Ser Ala Asn Tyr Tyr Pro Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro

290 295 300

Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile Gly Cys Ile Tyr Gly Gly Ser Ser Asp

305 310 315 320

Ile Thr Tyr Asp Ala Asn Trp Thr Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

325 330 335

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

340 345 350

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ala Trp Tyr Ser Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

405 410 415

Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala

420 425 430

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly Ile Ile Ser Val Gly Gly Phe

435 440 445

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

450 455 460

Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Ser

<210> 115

<211> 749

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 115

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr

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

85 90 95
Ile Asp Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly
100 105 110
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
115 120 125
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
130 135 140
Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys

145 150 155 160
Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
165 170 175
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
180 185 190
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

340 345 350

Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

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

370 375 380

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn Gln

435 440 445

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

```
    450                 455                 460
Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn Leu Trp Gly

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

    530                 535                 540
Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
545                 550                 555                 560
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
                565                 570                 575
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Tyr Ile Asp
            580                 585                 590
Ser Asn Phe Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

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

            660                 665                 670
Gly Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr Tyr
        675                 680                 685
Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
    690                 695                 700
```

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
705 710 715 720
Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly Met

725 730 735
Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
740 745

<210> 116
<211> 749
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 116
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
115 120 125
Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser
130 135 140
Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

145 150 155 160

Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala
165 170 175
Ser Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn
180 185 190
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
195 200 205
Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn Leu Trp
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln
245 250 255
Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
260 265 270
Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr Leu Ala Trp
275 280 285

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

Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly
355 360 365
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
370 375 380
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp
385 390 395 400

Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp
405 410 415

Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
420 425 430
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
435 440 445
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
450 455 460
Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
465 470 475 480

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
485 490 495
Gly Gly Ser Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
500 505 510
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ile Ile Ser
515 520 525
Ser Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
530 535 540

Leu Ile Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
545 550 555 560
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
565 570 575
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Tyr Ile Asp
580 585 590
Ser Asn Phe Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
595 600 605

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
610 615 620
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
625 630 635 640
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser

645 650 655

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

660 665 670

Gly Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr Tyr

675 680 685

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

690 695 700

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

705 710 715 720

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly Met

725 730 735

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

740 745

<210> 117

<211> 749

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 117

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

1 5 10 15

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn

130 135 140

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys

145 150 155 160

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr

165 170 175

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

340 345 350

Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

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

370 375 380

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn Gln

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Ser Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

530 535 540

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

545 550 555 560

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

565 570 575

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

580 585 590

Ser Asn Phe Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser

645 650 655

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

660 665 670

Gly Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr Tyr

675 680 685

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

690 695 700

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

705 710 715 720

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly Met

725 730 735

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

740 745

<210> 118

<211> 749

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Ala Ser Asp Ala Phe Asn Leu Trp

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln

245 250 255

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

260 265 270

Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr Leu Ala Trp

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly

355 360 365

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

370 375 380

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Ser Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

530 535 540

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

545 550 555 560

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

565 570 575

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

580 585 590

Ser Asn Phe Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser

645 650 655

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

660 665 670

Gly Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr Tyr

675 680 685

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

690 695 700

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

705 710 715 720

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly Met

725 730 735

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

740 745

<210> 119

<211> 751

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 119

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr
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 Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Ala Tyr Ile Ile Thr Asp
85 90 95

Ile Asp Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr
165 170 175

Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys
180 185 190

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr

340 345 350

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

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

370 375 380

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn Gln

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

610 615 620

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

625 630 635 640

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

645 650 655

Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

660 665 670

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

675 680 685

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

<210> 120

<211> 751

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 120

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

1 5 10 15

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

130 135 140

Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys

145 150 155 160

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

165 170 175

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

225 230 235 240
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
245 250 255
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
260 265 270
Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val
275 280 285
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

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

355 360 365
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
370 375 380
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly
385 390 395 400
Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
405 410 415
Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser

420 425 430

Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn Gln

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

610 615 620

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

625 630 635 640

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

645 650 655

Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

660 665 670

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

675 680 685

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

<210> 121

<211> 751

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 121

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

1 5 10 15

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

130 135 140

Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr

340 345 350

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365

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

420 425 430
Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn Gln
435 440 445
Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
450 455 460
Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Ala Ser Asp Ala Phe Asn Leu Trp Gly
465 470 475 480
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

485 490 495
Gly Gly Ser Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
500 505 510
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr
515 520 525
Ser Asn Asn Gln Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
530 535 540
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser

545 550 555 560
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
565 570 575
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Phe
580 585 590
Ser Ser Ser Ser Asp Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
595 600 605
Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

610 615 620

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

625 630 635 640

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

645 650 655

Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

660 665 670

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

675 680 685

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

<210> 122

<211> 751

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 122

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

1 5 10 15

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

130 135 140

Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
325 330 335
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr
340 345 350
Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser

355 360 365
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
370 375 380
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly
385 390 395 400
Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
405 410 415
Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser

420 425 430
Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn Gln
435 440 445
Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
450 455 460
Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Ala Ser Asp Ala Phe Asn Leu Trp Gly
465 470 475 480
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

485 490 495
Gly Gly Ser Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
500 505 510
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr
515 520 525
Ser Asn Asn Gln Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
530 535 540
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser

545 550 555 560
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

610 615 620

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

625 630 635 640

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

645 650 655

Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

660 665 670

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

675 680 685

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

<210> 123

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr
275 280 285
Ser Asn Asn Gln Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

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

355 360 365
Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
370 375 380
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
385 390 395 400
Ser Ser Gln Ser Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln
405 410 415
Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu

420 425 430
Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
435 440 445
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
450 455 460
Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Ala Cys Ser Ser Ala Asp Cys Tyr Val Phe
465 470 475 480
Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
485 490

<210> 124
<211> 510
<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 124

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr
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 Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Ala Tyr Ile Ile Thr Asp
85 90 95

Ile Asp Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
130 135 140

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

Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile Thr Tyr
180 185 190

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser
195 200 205

Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn

225 230 235 240

Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
260 265 270
Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
275 280 285
Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
290 295 300

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

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

Cys Leu Glu Tyr Ile Gly Ile Ile Ser Val Gly Gly Phe Thr Tyr Tyr
435 440 445
Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
450 455 460
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
465 470 475 480

Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Arg His Gly Gly Asp Ser Ser Gly Ala
485 490 495

Phe Tyr Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

<210> 125

<211> 487

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 125

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

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

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

35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Arg Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asn Phe Gly Ala Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

485

<210> 126

<211> 510

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 126

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

1 5 10 15

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

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile Thr Tyr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Tyr Ser Asp Ala Phe Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

325 330 335

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

340 345 350

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser

355 360 365

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

Lys Cys Leu Glu Trp Val Gly Cys Val Phe Thr Gly Asp Gly Thr Thr
435 440 445
Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
450 455 460
Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
465 470 475 480
Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Pro Val Ser Val Tyr Tyr Tyr Gly
485 490 495

Met Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

<210> 127
<211> 486
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 127

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

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Thr Thr Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln

405 410 415

Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val

420 425 430

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Lys Val Thr Val Leu Gly

485

<210> 128

<211> 509

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 128

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

1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
                245                 250                 255
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
            260                 265                 270
```

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
275 280 285
Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
290 295 300

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

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

Cys Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Asn Ala Gly Asp Ile Ala Tyr Tyr
435 440 445
Ala Thr Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
450 455 460
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
465 470 475 480
Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Ala Gly Gly Phe Ser Thr Gly Pro Phe
485 490 495

Lys Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 129

<211> 488

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 129

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
145 150 155 160

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205

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

210 215 220

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Gly Tyr Ile Ile Thr

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gln Ser Val Phe Ser Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro

405 410 415

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

Leu Gly Ser Tyr Ala Cys Ser Ser Ala Asp Cys Tyr Val Phe Gly Thr
465 470 475 480
Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
485

<210> 130
<211> 507
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 130
Ala Phe Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Asn Ser Arg
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Thr 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 Gly Tyr Gly Gly Ser Ser Thr
85 90 95
Thr Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser
145 150 155 160
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp

165 170 175

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
260 265 270
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu
275 280 285
Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
290 295 300

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380
Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
385 390 395 400
Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser
405 410 415

Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu
420 425 430

Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val Asp Ile Thr Tyr Tyr
435 440 445
Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys
450 455 460
Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
465 470 475 480
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Ala Ser Asp Ala Phe Asn Leu
485 490 495

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 131
<211> 489
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 131
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Phe Ser Asn
20 25 30
Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg

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

100 105 110

Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Thr Ser Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

405 410 415

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Tyr Cys Gln Ala Gly Tyr Ile Ile Thr Asp Ile Asp Asn Val Phe Gly

465 470 475 480

Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

485

<210> 132

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 132

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

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

Trp Ile Gly His Ile Asn Ala Gly Asp Ile Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp
435 440 445
Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val
450 455 460
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
465 470 475 480
Cys Ala Arg Gly Ala Gly Gly Phe Ser Thr Gly Pro Phe Lys Leu Trp
485 490 495

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505

<210> 133
<211> 484
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 133

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

35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Thr 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 Gly Tyr Gly Gly Ser Ser Thr
85 90 95
Thr Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly

100 105 110
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser
145 150 155 160
Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp

165 170 175
Ile Gly His Ile Asn Ala Gly Asp Ile Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala
180 185 190
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
195 200 205
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
210 215 220
Ala Arg Gly Ala Gly Gly Phe Ser Thr Gly Pro Phe Lys Leu Trp Gly

225 230 235 240
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

435 440 445

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

450 455 460

Tyr Ile Ile Thr Asp Ile Asp Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val

465 470 475 480

Thr Val Leu Gly

<210> 134

<211> 511
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 134

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

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

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

Lys Gly Leu Ala Trp Ile Gly Ala Ser Tyr Ala Ser Gly Pro Thr Tyr
            180                 185                 190
Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
```

195 200 205

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

210 215 220

Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro

290 295 300

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Asp Ala Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

405 410 415

Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala

420 425 430

Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly

435 440 445

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

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

<210> 135
<211> 483
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 135
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
145 150 155 160

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
165 170 175
Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
180 185 190
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
195 200 205
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
260 265 270
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asp
275 280 285

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
290 295 300
Ile Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
305 310 315 320
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
325 330 335
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Gly Tyr Ile Ile Thr
340 345 350

Asp Ile Asp Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
355 360 365
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Phe Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
370 375 380
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser

385 390 395 400

Glu Ser Ile Asn Ser Arg Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

405 410 415

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Thr Ser Gly Val

420 425 430

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

435 440 445

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly

450 455 460

Tyr Gly Gly Ser Ser Thr Thr Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr

465 470 475 480

Val Leu Gly

<210> 136

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 136

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Phe Ser Asn

20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg

35 40 45

Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Ala Cys

85 90 95

Ser Ser Ala Asp Cys Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val

100 105 110

Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160
Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Ala Trp Ile Gly Ala Ser Tyr Ala Ser Gly Pro Thr Tyr
180 185 190
Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
195 200 205
Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
210 215 220
Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Trp Thr Gly Thr Ser His Ser
225 230 235 240

Asn Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
260 265 270
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
275 280 285
Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
290 295 300

Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Asn Ala Gly Asp Ile Ala
305 310 315 320
Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
325 330 335
Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
340 345 350

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Ala Gly Gly Phe Ser Thr Gly
355 360 365

Pro Phe Lys Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
385 390 395 400
Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Lys Val Ser
405 410 415
Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Asp Met Cys Trp Ile Arg Gln Pro
420 425 430

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Cys Val Val Ala Gly Ser Val
435 440 445
Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser
450 455 460
Val Asp Ser Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
465 470 475 480
Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Asp Ala Ala Ser
485 490 495

Asp Ala Phe Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500 505 510

<210> 137
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> artificial antibody-based sequence
<400> 137
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 Ile Asp Phe Asn Ser Asn
20 25 30

Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Cys Ile Tyr Val Gly Ser His Val Asn Thr Tyr Tyr Ala Asn

50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Thr Ser Gly Ser Ser Val Leu Tyr Phe Lys Phe Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 138

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 138

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Lys Leu Ala Ala 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 Thr Asn Arg Tyr Ser Asn

85 90 95

Pro Asp Ile Tyr Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

Gly

<210> 139

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial linker sequence

<400> 139

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 140

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial linker sequence

<400> 140

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 141

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial linker sequence

<220><221> REPEAT

<222> (1)..(5)

<223> the sequence GGXXS is present 2, 3, 4, 5 or 6 times in the linker sequence

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(4)

<223> X is either G or absent

<400> 141

Gly Gly Xaa Xaa Ser

1 5

<210> 142

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 142

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 Ser Phe Ser Ala Asn
20 25 30

Tyr Tyr Pro Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Cys Ile Tyr Gly Gly Ser Ser Asp Ile Thr Tyr Asp Ala Asn
50 55 60

Trp Thr Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Ser Ala Trp Tyr Ser Gly Trp Gly Gly Asp Leu Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 143

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 143

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 Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Tyr Trp Ile Cys Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Cys Thr Phe Val Gly Ser Ser Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn

50 55 60

Trp Ala Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ser Ser Lys Asn Gln

65 70 75 80

Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg His Pro Ser Asp Ala Val Tyr Gly Tyr Ala Asn Asn

100 105 110

Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 144

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Val

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala 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 Ser Ser Tyr Gly Asn Tyr Gly

85 90 95

Asp Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 145

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

1 5 10

<210> 146

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 146

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

1 5 10

<210> 147

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 147

Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Ile Ile Leu Gly

1 5 10

<210> 148

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 148

Phe Gly Glu Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly

1 5 10

<210> 149

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> artificial antibody-based sequence

<400> 149

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

1 5 10

<210> 150

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 150

Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly

1 5 10

<210> 151

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 151

Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Ala Leu Gly

1 5 10

<210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> artificial antibody-based sequence

<400> 152

Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

1 5 10

<210> 153

<211> 255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu
1 5 10 15

Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro
20 25 30

Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys
35 40 45

Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile
50 55 60

Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser
65 70 75 80

Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly
85 90 95

Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu
100 105 110

Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln
115 120 125

Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys
130 135 140

Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro
145 150 155 160

Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala
165 170 175

Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu
180 185 190

Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu
195 200 205

Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe

210 215 220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly

225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

245 250 255